FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

N° 206

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Philippe MONIER

né le 3 Novembre 1933 à Melun (S & M)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN NOUVEL HYPOTENSEUR : LA GUANETHIDINE.

Action thérapeutique dans vingt cas d'hypertension artérielle sévère, associée le plus souvent à une insuffisance rénale.

Président: Mr. Maurice DEROT, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Philippe MONIER

né le 3 Novembre 1933 à Melun (S & M)

Présentée et soutenue publiquement le :

BIBLIOTHEEK LEIDEN

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN NOUVEL HYPOTENSEUR : LA GUANETHIDINE.

Action thérapeutique dans vingt cas d'hypertension artérielle sévère, associée le plus souvent à une insuffisance rénale.

Président: Mr. Maurice DEROT, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

1-10-1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. . . . . . . Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
» » (Prof^r^ à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Prof^r^ à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof^r^ à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	N.
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N.
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N.
Embryologie	GIROUD (A.)
» (Prof^r^ à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	**TURPIN (R.)**
Hygiène et médecine préventive	**JOANNON (P.)**
» » (Profr à titre personnel)	**DEPARIS (M.)**
Médecine du Travail	**DESOILLE (H.)**
Médecine légale	**PIÉDELIÈVRE (R.)**
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	**FASQUELLE (R.)**
Parasitologie	**GALLIARD (H.)**
» (Profr à titre personnel)	**BRUMPT (L. C.)**
Pathologie chirurgicale	**COUVELAIRE (R.)**
» » (Profr à titre personnel)	**LAURENCE (G.)**
Pathologie exotique	**LAVIER (G.)**
Pathologie expérimentale et comparée	**MERKLEN (F.-P.)**
Pathologie médicale	**MILLIEZ (P.)**
Pathologie respiratoire	**TURIAF (F.)**
Pathologie et thérapeutique générales	**BOUDIN (G.)**
Pharmacologie	**CHEYMOL (J.)**
» (Profr à titre personnel)	**LÉVY (Mlle J.)**
Physiologie	**BINET (L.)**
» (Profr à titre personnel)	**BARGETON (D.)**
» (» »)	**PARROT (J)**
Physiologie et pathologie obstétricale	**LEPAGE (F.)**
Physique médicale	**DOGNON (A.)**
» » (Profr à titre personnel)	**DJOURNO (A.)**
Radiologie médicale	**DESGREZ (H.)**
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	**LÉGER (L.)**
Thérapeutique	**CONTE (M.)**

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	**CABROL (C.)** **COUINAUD (C.)** **OLIVIER (G.)**
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. **BUSSER (F.)** **GOUYGOU (Ch.)** **ORCEL (L.)** **PAILLAS (J.)**
Anesthésiologie	**VOURC'H (G.)**
Bactériologie	**BARBIER (P.)** **CHRISTOL (D.)** **TOURNIER (P.)**
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	**PLAS (F.)**
Carcinologie	**DENOIX (P.)** **MATHE (G.)**
Dermato-Syphiligraphie	**DUPERRAT (B.)**
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) **DAUSSET (J.)**
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. **MAROIS (M.)** **RACADOT (J.)**
Hydrologie	**CORNET (A).**
Hygiène	**BOYER (J.)**, pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	**BASTIN (R.)** **DUPONT (V.)**
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. **HADENGUE (A.)** **FOURNIER (E.)** **GUENIOT (M.)**
Médecine du travail	**ALBAHARY (C.)**
Neurologie	**LHERMITTE (F.)**
Obstétrique	**GRANJON (A.)** **HERVET (E.)** **LE LORIER (G.)** **MORIN (P.)** **MUSSET (R.)** **ROBEY (M.)** THOYER-ROZAT (J.)

	MM.
Ophtalmologie	**BRÉGEAT (P.)** **SARAUX (H.)**
Orthopédie	**JUDET (R.)** **RAMADIER (J.)**
Oto-rhino-Laryngologie	**DEBAIN (J.)**
Parasitologie	**CHABAUD (A.)**
Pathologie chirurgicale	**BARCAT (J.)** **BINET (J.-P.)** **CAUCHOIX (J.)** **CHATELIN (C.-L.)** **DUBOST (Ch.)** **DUBOST (Cl.)** **FAUREL (J.)** **FLABEAU (F.)** **GERMAIN (A.)** **LOYGUE (J.)** **MERCADIER** **PERROTIN (J.)** **ROBERT (H.)** **THOMERET (G.)**
Pathologie exotique	**SCHNEIDER (J.)**
Pathologie expérimentale	**CROSNIER (J.)** **HARTMANN (L.)** **LŒPER (J.)** **MAURICE (J.)** **RICHET (G.)**
Pathologie médicale	**AUSSANNAIRE (M)** **BOUR (H.)** **BOUVIER (J.)** **BOUVRAIN (Y.)** **BRICAIRE (H.)** **BRISSAUD (H.)** **BROCARD (H.)** **BUGE (A.)** CASTAIGNE (P.), m. conf. **CATINAT (J.)** **CONTAMIN (F.)** **COURY (C.)** **FREZAL (J.)** **HOUSSET (E.)** **LAROCHE (Cl.)** **LESOBRE (R.)** **MACREZ (C.)** **NICK (J.)** PEQUIGNOT (H.) pr. s. ch. **ROYER (P.)** **WOLFROMM (R.)**

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. KELLERSHOHN

	MM.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.), m.c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A), pr. s. ch. HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)

	MM.
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma femme

A ma famille

A Monsieur le Professeur M. DEROT
Professeur de Clinique Médico-Sociale
du Diabète sucré et des maladies de nutrition
à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôtel - Dieu.

en remerciement du grand honneur
qu'il nous a fait en acceptant
de présider notre jury.

A Monsieur le Docteur GUEDON
Médecin - assistant des Hôpitaux

en remerciement des conseils qu'il a bien voulu nous donner pour nous aider à mener à bien ce travail.

A nos maîtres de la faculté

A nos maîtres dans les hôpitaux

Pour l'enseignement dont ils ont bien voulu nous faire bénéficier.

INTRODUCTION

Venant s'ajouter à la liste déjà longue des médications de l'hypertension, la guanéthidine (préparation CIBA 5864-Su - Isméline) doit-elle être accueillie avec un certain scepticisme ? Chaque année des traitements et des médicaments nouveaux sont proposés et ... sont parfois très vite oubliés. Ceci prouve bien que le véritable traitement de l'hypertension reste à découvrir. La guanéthidine nous a paru suffisamment originale et intéressante pour faire l'objet de ce travail. Synthétisée en 1957 par MULL et coll., expérimentée en 1959 par MAXWELL et coll., la guanéthidine a une action hypotensive nette. Elle agit par un mécanisme différent de celui des autres hypotenseurs. En outre la longue durée de son effet thérapeutique, son association possible à d'autres médicaments soulignent encore son intérêt. De nombreuses publications étrangères font état de résultats remarquables.

Les données pharmacologiques et les essais de toxicité étant connus, l'Isméline fut essayée en 1961 à la Clinique Médico-Sociale du Diabète et des Maladies de Nutrition dirigée par Monsieur le Professeur DEROT.

Les 20 observations rapportées ici sont un peu spéciales car il s'agit d'hypertensions sévères ou d'accès hypertensifs graves mettant immédiatement en jeu, par leurs accidents évolutifs, le pronostic vital ou le pronostic de la fonction oculaire.

Il s'agissait en outre, dans les 18 cas sur 20, d'insuffisants rénaux.

Tout ceci va donc nous amener à étudier le médicament en fonction de ces données.

Le pronostic d'une hypertension reste difficile à poser. Telle hypertension, qui parait banale, peut évoluer rapidement vers la malignité, ou entrainer à long terme des accidents cardiaques, encéphalitiques ou rénaux.

La gravité de cette évolution a amené à chercher une thérapeutique efficace. Celle-ci fut longtemps dominée par des mesures d'ordre général (sédatifs, règles hygiéno-diététiques). A ces mesures qui gardent toute leur valeur sont venus s'ajouter des hypotenseurs vrais et des techniques chirurgicales qui ont amélioré le pronostic de la maladie.

De nombreuses difficultés subsistent encore : échec du traitement chirurgical, effet hypotenseur insuffisant ou assorti d'effets secondaires insupportables. Bref, la voie reste ouverte à de nouvelles techniques et à de nouveaux médicaments. Il est fort probable que la chirurgie, hormis quelques indications précises, s'effacera complètement devant la pharmacodynamie.

La thérapeutique idéale de l'hypertension vise à renverser le processus pathologique caractérisé par une augmentation de la résistance périphérique, sans interférer avec le débit cardiaque.

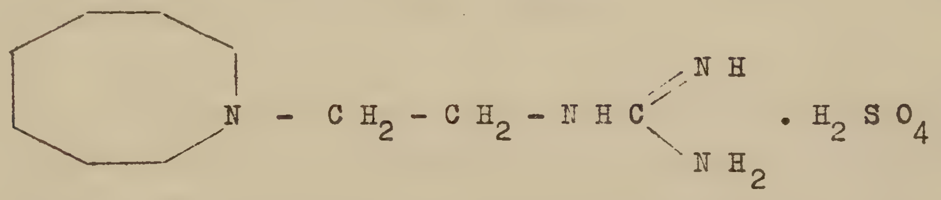
Dans l'ensemble, les moyens hypotensifs ne réussissent pas à abaisser la tension aux dépens exclusifs des résistances périphériques. L'Isméline ne semble pas faire exception à cette règle, bien que TAYLOR et coll. (1960) aient démontré, chez 5 patients en position couchée, que l'injection intraveineuse de guanéthidine est suivie, à bref délai, d'une baisse de la tension artérielle sans diminution du débit cardiaque. Le mécanisme hypotenseur du traitement au long cours par la guanéthidine semble difficile à extrapoler à partir de cette brève étude de TAYLOR. Quoi qu'il en soit, l'Isméline parait être une étape importante dans le traitement de l'hypertension artérielle.

CHAPITRE I

CARACTERISTIQUES du CIBA 5864-Su

Propriétés chimiques

Le CIBA 5864-Su est le sulfate de l' [(octahydro-1'azocinyl)-2 éthyl] guanidine, de formule :



C'est une poudre cristalline blanche dont le point de fusion est 251 - 256°, le poids moléculaire 296,40, soluble dans l'eau.

Propriétés pharmacologiques

Les résultats obtenus par le Service d'Expérimentation des Laboratoires CIBA se résument de la façon suivantes :

1 - Chez l'animal

Seront tout d'abord étudiés les différents effets de la guanéthidine chez le chien et le chat.

a - Effet sur la pression artérielle

Chez le chien non narcotisé et porteur d'une hypertension rénale d'après la méthode de Goldblatt, le CIBA 5864 -Su entraine aux doses de 15 mg/kg i.v. une chute de la pression diastolique et systolique avec une diminution de l'amplitude entre ces deux pressions. Après une seule dose, cet effet dure pendant une semaine.

Chez le chien non narcotisé porteur d'une hypertension neurogénique, le CIBA 5864-Su entraine également à la dose de 15 mg/kg i.v. une chute de la pression systolique et diastolique avec une diminution de l'amplitude. Dans ce cas aussi l'effet hypotenseur dure environ une semaine. Les réactions hypertensives qui peuvent être produites chez ces animaux par des stimulations exogènes de nature diverse sont supprimés ou même inversées par le CIBA 5864-Su.

Chez le chien non narcotisé normal, le CIBA 5864-Su entraine à la dose de 15 mg/kg i.v. une chute prononcée de la pression systolique et une diminution de l'amplitude pour une durée d'environ une semaine. Chez ces animaux cependant l'on n'observe pas de baisse de la pression diastolique, mais une augmentation transitoire de la fréquence cardiaque. Enfin, chez le chien normal narcotisé au pentothal, l'injection intraveineuse de 15 mg/kg de CIBA 5864-Su n'entraine qu'une chute légère à moyenne de la pression artérielle pour une durée d'environ 4 heures.

L'effet presseur de 0,5 mg/kg i.v. de sulfate d'amphétamine est complètement supprimé par une dose de 15 mg/kg de CIBA 5864-Su injectée par voie intraveineuse.

Il est particulièrement frappant de voir qu'après l'injection isolée de CIBA 5864-Su, cet effet antagoniste

est encore conservé dans toute son intensité après 3 et 7 jours, et partiellement même après deux semaines. En outre, l'augmentation de la pression artérielle obtenue par le clampage pendant 15, 30, 60 et 120 secondes des deux carotides est inhibée d'une façon nette par 15 mg/kg i.v. de CIBA 5864-Su Cette inhibition du réflexe carotidien dure aussi environ une semaine.

L'augmentation de la pression artérielle due à l'adrénaline est par contre renforcée par le CIBA 5864-Su, tandis que la réaction hypertensive produite par un stimulant ganglionnaire tel que le produit DMPP (1,1-diméthyl-4-phényl-pipérazine) n'est pas modifiée d'une façon nette.

b - Action sur la membrane nictitante et sur la pupille du chien non narcotisé.

Après une période de latence de 6 à 16 heures, 15 mg/kg i.v. de CIBA 5864-Su relâchent nettement la membrane nictitante du chien non narcotisé. Cet effet dure de 1 à 2 semaines.

Après l'injection intraveineuse de CIBA 5864-Su, on peut observer une mydriase transitoire. Le diamètre pupillaire et le pouvoir d'accommodation sont cependant normalisés pendant que les autres effets du produit persistent encore.

c - Action sur la transmission sympathique efférente

Chez le chat, la contraction de la membrane nictitante produite par la stimulation pré-ganglionnaire du sympathique cervical est bloquée par 5 à 10 mg/kg i.v. de CIBA 5864-Su. Pendant les premières minutes après l'injection du produit, il n'y a cependant pas de diminution des courants d'action post-ganglionnaires, ce qui montre que le CIBA 5864-Su n'est

pas un ganglioplégique au sens propre du mot. L'effet de 10 mg/kg i.v. peut être encore démontré 3 jours après l'injection.

d - Effet sur la transmission parasympathique efférente

Après vagotomie, l'inhibition cardiaque produite par stimulation électrique du bout périphérique du vague n'est pas influencée par 15 mg/kg i.v. de CIBA 5864-Su, sauf pendant les premières heures après l'injection. Par contre, une inhibition prononcée du réflexe carotidien est présente.

e - Effet lors d'administration per-orale

Les effets décrits précédemment peuvent être aussi démontrés chez le chien après les doses orales de 30 à 60 mg/kg de CIBA 5864-Su.

f - Effets secondaires

Immédiatement après l'injection intraveineuse de 15 mg/kg de CIBA 5864-Su, on peut observer chez le chien non narcotisé une respiration accélérée, de la pilo-érection et occasionnellement des vomissements et des diarrhées. Ces symptômes disparaissent en général complètement après 24 heures.

2 - Chez l'homme

Chez l'homme l'étude expérimentale a été faite après injection intraveineuse.

a - Chez l'hypertendu, en 10 à 30 minutes, nette action hypotensive souvent précédée d'une augmentation tensionnelle légère et transitoire.

b - Chez le normotendu, élévation tensionnelle de courte durée, puis effet hypotenseur en station debout mais non en décubitus.

c - Les effets tensionnels dûs au froid ("cold pressor test") ou à la manoeuvre de Valsalva sont inhibés.

d - Le débit cardiaque est légèrement diminué, ainsi que la résistance périphérique. On note une légère bradycardie.

e - La fonction rénale n'est pas influencée.

3 - Action thérapeutique

Elle se déduit de ces études.

L'administration d'Isméline par voie orale entraine chez l'hypertendu une baisse tensionnelle lente et prolongée, après quelques jours de latence. Après l'arrêt du traitement la tension artérielle demeure 2 à 4 jours à une valeur basse et n'atteint la valeur de départ qu'au bout d'une à deux semaines.

La baisse tensionnelle est accompagnée d'une légère bradycardie. Cette baisse tensionnelle est plus marquée en position debout qu'en position couchée. Cet orthostatisme est moins marqué qu'avec les ganglioplégiques, mais doit faire rechercher la posologie optima pour éviter des réactions indésirables.

4 - Toxicité

a - Toxicité aigüe

Chez le rat, la DL_{50} par voie intraveineuse et perorale de l'Isméline est donnée dans le tableau suivant (10 animaux furent employés pour chaque dose) :

Sexe des animaux	Mode d'application du CIBA 5864-Su	DL_{50} calculée
fem.	voie intraveineuse	23,1 mg/kg ± 0,43
fem.	voie orale	1220 mg/kg ± 92,72

Après l'injection intraveineuse du CIBA 5864-Su, les animaux montrent de la mydriase, de la dyspnée, des spasmes musculaires et finalement de l'apnée. L'administration par voie orale de 800 mg/kg entraine une diminution de la motilité ainsi qu'une augmentation de la sécrétion salivaire et lacrymale. Après une dose de 1 g/kg p.o., on peut observer en plus un affaiblissement du réflexe produit en pinçant la queue de l'animal. Une dose de 1,5 g/kg p.o.entraine de la dyspnée et de la pilo-érection. La mort, qui apparait en 48 heures, est dûe principalement à l'apnée.

b - Toxicité subaigüe

Deux chiens reçurent chaque jour une dose de 10 et deux autres une dose de 20 mg/kg p.o. de CIBA 5864-Su. Pendant les trois semaines du traitement, tous les animaux ont montré transitoirement de la diarrhée, un relâchement de la membrane nictitante et une dilatation des vaisseaux conjonctivaux. En outre, on a pu observer une légère diminution du poids des animaux, avec cependant normalisation à la fin de l'essai. Après les 3 semaines de l'essai, les chiens qui avaient reçu 20 mg/kg p.o. par jour en reçurent 40 mg/kg, sans que les symptômes soient modifiés. Un examen hématologique complet avant et en fin de traitement n'a montré aucune modification pathologique. Lors de l'autopsie des animaux, on n'a trouvé aucun changement pathologique, macroscopique ou microscopique.

CHAPITRE II

RESULTATS THERAPEUTIQUES OBTENUS PAR LES AUTEURS ETRANGERS

Les études pharmacologiques et cliniques étrangères sont maintenant assez nombreuses.

Au point de vue pharmacologique, les principales publications sont celles de MAXWELL, PLUMMER et coll., PAGE et DUSTAN, RICHARDSON et coll.

Ils étudient l'action de l'Isméline sur le chien normotendu, anesthésié et non anesthésié, et sur le chien hypertendu.

De cette étude expérimentale on peut retirer les conclusions suivantes :

1 - La guanéthidine est hypotensive.

2 - Après une seule injection i.v. son action se poursuit plusieurs jours.

3 - Son efficacité persiste même dans les hypertensions réputées résistantes, comme l'hypertension néphrogène.

Elle ne se comporte ni comme un adrénolytique ou sympatholytique, ni comme un ganglioplégique. Son action serait sympathoplégique et son point d'attaque se situerait pour MAXWELL entre les ganglions périphériques et ceux des récepteurs qui sont influencés par les adrénolytiques.

Il semble que la guanéthidine intervienne dans la libération et la formation de la noradrénaline. Certaines observations viennent à l'appui de cette hypothèse.

SHEPPARD et ZIMMERMANN constatent une diminution des catécholamines dans la paroi artérielle et le coeur de rat traité par la guanéthidine.

RICHARDSON et BUTTERFIELD observent une diminution du taux d'adrénaline et noradrénaline dans les parois aortique et ventriculaires d'un chien ayant reçu de la guanéthidine par voie intraveineuse.

Chez le chien normal l'injection de guanéthidine provoque une légère hypotension artérielle, qui dure plusieurs heures.

Après l'injection de CIBA 5864-Su, les effets presseurs de l'adrénaline (MAXWELL et coll.), de la noradrénaline (PAGE et coll.), de la synéphrine (MAXWELL et coll.) sont augmentés.

Ceux de l'amphétamine (MAXWELL et coll., PAGE et coll.), de la méthamphétamine, de la thyramine, de l'éphédrine (MAXWELL et coll., PAGE et coll.) sont diminués.

<u>Chez l'homme</u>

Après injection i.v. de 0,5 mg/kg chez l'homme normal ou hypertendu, RICHARDSON et WYSO observent une première phase hypertensive d'une durée de 6 à 8 minutes, puis une seconde phase hypotensive, maxima 4 à 6 heures après l'injection, durant 1 ou 2 jours. FINNERTY et coll. obtiennent les mêmes résultats, mais la phase hypotensive est de plus longue durée : 4 jours.

Comme chez l'animal, il y a une bradycardie après tachycardie initiale, et une diminution du débit cardiaque durant la phase hypotensive (RICHARDSON et WYSO, RICHARDSON et MAGEE).

Comme chez l'animal, la guanéthidine sensibilise aux effets presseurs de la noradrénaline (MAXWELL, KIRKENDALL, IMHOF et coll.)

D'autres auteurs se sont plus particulèrement attachés à l'étude de l'hémodynamique rénale de sujets traités par l'Isméline.

MERTZ publie 15 observations.

Pour un essai à dose unique (20 mg i.v.) il note une diminution de la diurèse et des clearances de l'inuline et du P.A.H., due à une augmentation des résistances circulatoires dans le rein.

Lors d'un traitement prolongé (10 mg/24 h. pendant 5 à 10 jours), la clearance de l'inuline et la tension artérielle moyenne ne se modifient pas. Par contre la clearance du P.A.H. augmente. La résistance vasculaire totale du rein est diminuée. L'excrétion rénale du sodium, du calcium et du potassium est inchangée.

Tout ceci est d'autant plus intéressant que l'on sait le peu d'action habituelle du sympathique sur les vasoconstricteurs rénaux.

VERCILLO et GIRALDI donnent des doses de l'ordre de 175 à 710 mg en 10 à 16 jours à 15 sujets. Ils ne constatent pas de modifications significatives de la filtration glomérulaire, du flux rénal plasmatique et de l'irrigation rénale. Le calcul des résistances rénales leur révèle une amélioration satisfaisante de l'hémodynamique. Une injection unique de 10 mg par voie intraveineuse montre une nette augmentation du flux sanguin, une réduction des résistances rénales, une diminution de la diurèse par exagération de la réabsorption tubulaire.

Il existe donc, dans le cas d'une injection unique, une discordance avec les résultats de MERTZ, que les différences de doses (20 et 10 mg) ne suffisent pas à expliquer.

En fait, la plupart des auteurs s'accordent pour reconnaitre une diminution du débit plasmatique (RICHARDSON et MAGEE, FORD et FALLIS, BARTORELLI et coll.) et n'observent ni augmentation du chiffre de l'urée ni modification significative des électrolytes.

KIRKENDALL et coll. constatent une élévation légère et transitoire de l'azotémie.

RICHARDSON et WYSO n'observent d'augmentation de l'urée sanguine que chez les malades dont l'azotémie est supérieure à 0,25 g/l. Cette augmentation est modérée et en aucun cas n'a obligé à suspendre le traitement. Ceci se trouvera confirmé dans nos observations.

Les études cliniques sont également nombreuses. Toutes signalent un pourcentage élevé de résultats favorables (94 % pour SCALFI et coll.).

PAGE et DUSTAN traitent 18 sujets pendant 2 à 12 semaines, à la dose variable de 25 à 150 mg trois fois par jour. Dans 16 cas ils obtiennent une amélioration, une semaine après le début du traitement.

JACQUEROD et SPUHLER étudient l'Isménine chez 25 malades résistants aux thérapeutiques habituelles. La posologie a été progressive. Après 7 à 24 jours de traitement d'attaque, ils observent une chute tensionnelle plus importante en position debout qu'en position couchée, et persistant 8 jours après l'arrêt du traitement.

Il est impossible de relater toutes les publications dont le nombre, nous l'avons dit, est fort élevé. Les résultats sont dans l'ensemble favorables dans 80 % des cas. L'Isméline, selon toutes ces études, a une action aussi puissante que les ganglioplégiques sans les inconvénients d'une inhibition parasympathique (FRÖHLICH et FREIS)

Les doses employées sont variables.

RICHARDSON et STEPHENSON donnent des doses fortes initiales (150-200 mg/24 h.), puis dégressives.

D'autres travaux de RICHARDSON et WYSO, BRUST et coll., EAGAN et ORGAIN font état de doses allant de 25 à 400 mg, et même 1.600 mg chez des sujets résistants. Il apparait que les doses de charge provoquent plus facilement des accidents d'hypotension orthostatique. La majorité utilise des doses de 10 à 20 mg augmentées progressivement. LUCHELLI conseille la plus grande prudence dès que la dose atteint 50 mg.

Il semble intéressant d'associer d'autres hypotenseurs.

LICHTLEN et SCHAUB associent l'Isméline à un autre médicament qui peut être : la réserpine, un ganglioplégique ou une hydralazine.

SCALFI, JACONO, GUERRIERI d'ANGELO se trouvent très bien de l'association avec un salidiurétique type hydrochlorothiazide. Il en est de même pour WELLS AGUIRIE et coll. et pour LEISHMAN.

MEERSMANN utilise l'association Isméline-réserpine.

Tous ces auteurs s'accordent pour constater que l'association à un autre hypotenseur permet une réduction importante des doses de guanéthidine et, par là, de diminuer le risque d'effets secondaires.

LICHTLEN et coll. pensent que l'association avec l'hydrochlorothiazide n'augmente pas de façon significative l'effet hypotenseur, mais par contre prolonge la durée de l'abaissement tensionnel.

Au point de vue posologie et mode d'emploi, il apparaît que, pour la majorité, les doses doivent être très progressives et adaptées à chaque malade. L'association à un autre hypotenseur est souhaitable.

Des effets secondaires sont signalés un peu partout. Le plus important est l'hypotension orthostatique que l'on retrouve citée dans presque

toutes les publications. Elle peut être évitée en partie en n'augmentant que très progressivement les doses ou en les diminuant à l'apparition des troubles.

Les autres effets secondaires sont moins importants et signalés de façon disparate.

Les lipothymies transitoires, légers vertiges ou nausées peuvent être considérés plus comme témoignages d'efficacité que comme effets secondaires.

La diarrhée est fréquente, guérie rapidement par les dérivés de la belladone ou parfois même spontanément.

D'autres effets secondaires sont à noter : fatigue musculaire, bradycardie, dyspnée d'effort, rétention liquidienne, dépression et incapacité d'éjaculation sont relatées de façon variable et à des fréquences plus ou moins grandes dans la littérature étrangère. LEISHMAN et coll., DOLLERY et coll. accordent une place importante à ces incidents. FERNANDES, FINOCCHIARO et coll., ESCH et coll. par contre les rencontrent assez peu souvent.

Le mécanisme d'action a été vu dans les études pharmacodynamiques. L'élimination a été étudiée par DOLLERY et coll. à l'aide d'Isméline radioactive. Ils notent que la résorption intestinale est incomplète et que l'excrétion dans les selles et les urines est prolongée.

Cette étude rejoint celles de LEISHMAN et coll. et de MEGE qui supposent une élimination lente et parconséquent une accumulation dans l'organisme.

Un autre aperçu intéressant, noté par DOLLERY et par JACQUEROD et coll., est l'accentuation de l'effet hypotenseur par un exercice physique. Cette notion incite à la prudence dans les traitements ambulatoires.

Pourtant GALSKOV et coll. font état de 22 malades traités de façon strictement ambulatoire, à des doses de 50 à 225 mg et ceci avec de bons résultats. Il faut noter que les doses furent très progressives.

Enfin, pour terminer cette revue des publications étrangères, il faut citer les résultats obtenus par RENDINA qui traite 23 femmes enceintes dont 22 en pré-éclampsie et 7 dans le coma ou dans un état d'obnubilation. En cas d'éclampsie confirmée, l'Isméline a été débutée après 12 à 24 heures du traitement habituel. Dans les autres cas l'Isméline a été employée d'emblée. Les résultats sont excellents : la tension baisse dans tous les cas. 3 femmes accouchent précocément d'un enfant mort-né, mais 9 autres vont mener leur grossesse à terme, malgré la gravité de leur état initial. Pour l'auteur la tolérance est bonne et l'Isméline lui semble être un traitement électif des gestoses graves.

CHAPITRE III

PRESENTATION ET MODALITES D'EMPLOI DE LA GUANETHIDINE

(CIBA 5864-Su, ou ISMELINE)

Présentation

L'Isméline est présentée en comprimés rainurés dosés à 10 mg. Boîte de 20 comprimés.

Indications

Les premières observations ont porté sur une sélection de cas défavorables de façon à mieux juger des possibilités thérapeutiques de l'Isméline. Les premiers malades traités ont été des hypertendus graves hospitalisés et alités.

La bonne tolérance du produit, son efficacité et la bénignité habituelle des effets secondaires ont incité les premiers expérimentateurs à élargir le champ de leurs prescriptions et à étendre l'emploi de l'Isméline aux malades ambulatoires, moyennant quelques précautions.

On peut dire actuellement que toutes les formes d'hypertension artérielle ont été soumises à l'Isméline.

Les résultats, pour les auteurs étrangers, se sont montrés indépendants de l'étiologie de l'hypertension.

Notre expérience personnelle portant essentiellement sur des hypertensions avec insuffisance rénale, il nous est difficile de conclure à l'indication systématique de l'Isméline dans tous les autres types d'hypertension.

Effets secondaires

En début de traitement surviennent souvent un peu de fatigue ou d'abattement, plus rarement quelques oedèmes dus probablement à une modification de la perméabilité capillaire. Le mécanisme d'action de l'Isméline impliquant un accroissement de l'hypotension en position debout, les légers troubles d'orthostatisme (vertiges, nausées, parfois obscurcissement de la vision) ne peuvent être considérés comme des effets secondaires, mais comme le témoignage de l'efficacité du produit. Ce n'est qu'en cas de surdosage que se produisent des réactions orthostatiques importantes, rappelant celles des ganglioplégiques. Par contre, l'Isméline n'entraine jamais certains effets désagréables observés couramment avec les ganglioplégiques : troubles de l'accommodation, mydriase, photophobie, sécheresse de la bouche et surtout paralysie intestinale. Quelques malades se plaignent même de diarrhée, facilement arrêtée par les atropiniques.

On n'a pas jusqu'ici observé d'accoutumance avec l'Isméline, tandis qu'avec les ganglioplégiques il est nécessaire d'augmenter les doses pour maintenir l'effet hypotenseur.

Association avec d'autres hypotenseurs

L'Isméline peut être associée à d'autres préparations hypotensives : réserpine, hydralazine, hydrochlorothiazide. On observe un accroissement de l'action tensionnelle, permettant de réduire les doses d'Isméline. Les associations médicamenteuses sont particulièrement indiquées dans les hypertensions graves.

Contre-indications

L'Isméline est contre-indiquée dans le phéochromocytome, l'inhibition du sympathique produisant une hypersensibilité vis-à-vis de l'excès de catécholamines.

D'autre part, comme pour tous les hypotenseurs, l'artériosclérose cérébrale constitue une contre-indication relative incitant à redoubler de prudence.

Posologie et mode d'emploi

La dose d'Isméline susceptible de ramener la tension artérielle à des chiffres normaux est extrêmement variable avec chaque malade. Les doses moyennes sont de l'ordre de 20 à 50 mg par jour. Certains malades sont équilibrés avec 10 mg seulement. Inversement, il a fallu pour d'autres atteindre des doses de 100 et même 150 mg.

Dans nos observations, les doses les plus importantes seront de l'ordre de 60 mg par jour.

Il faut s'efforcer dans chaque cas de se contenter de la dose la plus basse qui entraine une chute tensionnelle suffisante. Il est recommandé pour cela d'utiliser une posologie progressive :

- commencer par 10 mg par jour, soit un comprimé;
- au bout d'une semaine, passer à 20 mg, soit 2 comprimés;
- augmenter ainsi très lentement, chaque semaine d'un comprimé jusqu'à l'obtention du résultat désiré.

La tension artérielle doit être fréquemment contrôlée, en decubitus, et en position debout. Aves ces précautions, on ne peut s'attendre à une chute tensionnelle valable avant une ou deux semaines, mais on est certain d'éviter un surdosage.

C H A P I T R E   I V

RESULTATS THERAPEUTIQUES OBTENUS DANS 20 CAS

D'HYPERTENSION ARTERIELLE SEVERE

Ces malades, traités dans le Service de M. le Professeur DEROT, ont fait l'objet d'une étude plus particulièrement orientée.

1 - Sur les modifications de la pression artérielle et l'évolution des lésions oculaires sous l'influence du médicament.

2 - Sur le retentissement de cette thérapeutique sur la fonction rénale;

3 - Sur les effets secondaires éventuels du médicament.

Protocole d'étude

Toutes les observations rapportées ici concernent essentiellement le traitement d'hypertensions malignes et d'accès hypertensifs graves mettant immédiatement en jeu, par leurs accidents évolutifs, le pronostic vital ou le pronostic de la fonction visuelle.

Tous nos malades ont été suivis en milieu hospitalier, deux d'entre eux ont poursuivi leur cure d'Isméline en traitement ambulatoire.

Au point de vue étiologique, les 20 malades se répartissent de la façon suivante :

1 - Hypertension essentielle sans insuffisance rénale : 2 cas (SEG., CHA.)

2 - Hypertension gravidique : 3 cas (TRU, KLU., GUA.)

3 - Néphroangiosclérose : 5 cas (FAL, LEB, VOU, BES, CHA)

4 - Glomérulonéphrite chronique : 8 cas (BAR, VIR, GEL, BOU, FOU, THU, MAR, CUI)

5 - Glomérulonéphrite aigüe : 1 cas (BRU)

6 - Néphropathie diabétique : 1 cas (JOU).

L'âge des malades variait entre 18 et 65 ans, 7 d'entre eux avaient moins de 35 ans, 9 autres moins de 45 ans.

Dans tous les cas, l'hypertension artérielle atteignait ou dépassait 220 mm de mercure pour la maxima et 120 mm de mercure pour la minima. Il s'agit de chiffres persistant malgré un repos absolu et un régime de restriction sodée apportant moins de 30 mEq de sodium par 24 heures. En outre, dans la plupart des cas, l'hypertension était réfractaire aux traitements hypotenseurs habituels.

L'atteinte oculaire était constante et grave. 15 malades présentaient une rétinopathie hypertensive au stade IV, associant donc sclérose vasculaire, hémorragies, exsudats et oedème papillaire. Dans 5 cas, il existait même un oedème rétinien diffus et dans 2 cas une thrombose de l'artère ou de la veine centrale de la rétine.

La baisse de l'acuité visuelle était importante, allant pour 4 de ces malades jusqu'à une cécité presque totale.

Si certains malades présentaient des signes d'insuffisance ventriculaire gauche débutante, aucun ne montrait d'insuffisance cardiaque sévère.

L'insuffisance rénale était présente dans 17 cas sur 20. Elle était chronique chez 15 malades, aigüe et réversible chez 2 autres.

Cette insuffisance rénale était sévère dans 13 cas sur 17, avec azotémie avoisinant ou dépassant 1 g/l.

Mise en route du traitement

Pour les malades dont l'état n'imposait pas une urgence extrême, le traitement par l'Isméline n'a été entrepris qu'après une période d'observation de quelques jours et l'échec des hypotenseurs habituels. Un régime désodé strict fut commencé, avec un apport journalier inférieur à 20 mEq de sodium. Ce régime a été maintenu pendant toute la durée du traitement par la guanéthidine.

La posologie quotidienne a varié de 10 à 60 mg, les doses les plus courantes étant de 20 à 30 mg. Le médicament fut administré en une seule prise quotidienne le matin à 8 heures.

Des examens cliniques et paracliniques furent pratiqués : un bilan cardiovasculaire complet (clinique, électrique, radiologique et examen du fond d'oeil), un bilan rénal complet (volume de la diurèse, albuminurie, sédiment urinaire, électrolytes sanguins et urinaires, épreuves fonctionnelles rénales comportant Van Slyke et P.S.P., urographie intraveineuse quand elle était possible).

Ces bilans furent faits avant le traitement et répétés au cours et après l'arrêt, éventuel, de la thérapeutique.

L'étiologie a fait l'objet d'une enquête, aussi poussée que le permettait l'état clinique du malade.

La tension artérielle fut prise quatre fois par jour au maximum, en décubitus et, pour des malades capables de se lever, en position debout ceci pendant toute la durée du traitement.

Les observations qui suivent sont résumées. Elles furent toutes l'objet des recherches que nous venons de décrire. Les données étiologiques ont été rassemblées dans le tableau suivant.

TABLEAU RESUMANT LES DONNEES ETIOLOGIQUES

NOM	SEXE	AGE	DIAGNOSTIC CLINIQUE	INSUFFISANCE RENALE	ATTEINTE OCULAIRE	TA AVANT TRAITEM.
CHA.M.	F	65	HTA ESSENTIELLE	0	+++	30 - 15
SEG.M.	F	68	HTA ESSENTIELLE	0	++	25 - 12
FAL.G.	F	60	NEPHROANGIOSCLEROSE	++	+++	22 - 10
LEB.G.	H	33	NEPHROANGIOSCLEROSE MALIGNE	+++	++++	26 - 17
VOU.N.	H	52	NEPHROANGIOSCLEROSE	++	++++	25 - 13
BES.Y.	H	49	NEPHROANGIOSCLEROSE	+	+++	25 - 17
BAR.A.	H	25	GLOMERULONEPHRITE CHRONIQUE	++	++++	22 - 15
VIR.A.	H	55	GLOMERULONEPHRITE CHRONIQUE	++	++++	24 - 14
GEL.F.	F	18	GLOMERULONEPHRITE CHRONIQUE	+++	++++	21 - 15
BOU.E.	F	30	GLOMERULONEPHRITE CHRONIQUE	+	++	20 - 13
THO.M.	F	39	GLOMERULONEPHRITE CHRONIQUE	+++	++++	26 - 15
MAR.M.	H	25	GLOMERULONEPHRITE CHRONIQUE	+++	++++	20 - 13
FOU.M.	H	57	GLOMERULONEPHRITE CHRONIQUE	++	++++	30 - 15
CUI.S.	F	53	GLOMERULONEPHRITE CHRONIQUE	++	++++	23 - 13
TRU.F.	F	41	HTA GRAVIDIQUE	0	++++	22 - 14
KLU.M.	F	27	HTA GRAVIDIQUE	++	++++	22 - 15
GUA.A.	F	26	HTA GRAVIDIQUE	+++	++++	20 - 15
JOU.P.	F	37	NEPHROPATHIE DIABETIQUE	+++	++++	23 - 13
BRO.A.	F	62	GLOMERULONEPHRITE AIGUE	+	++++	23 - 12
CHA.P.	H	49	NEPHROANGIOSCLEROSE	+	++++	25 - 15

OBSERVATION N ° 1

CHA Marcelle - 63 ans

La malade entre dans le Service pour une hypertension artérielle sévère.

Cette hypertension est connue depuis longtemps et n'a pas donné lieu à des incidents majeurs jusqu'à ce jour. Il existe de plus un diabète sucré modéré facilement équilibré par des hypoglycémiants de synthèse.

Récemment, sont apparus : une asthénie intense, des céphalées frontales et occipitales très pénibles, de l'anorexie et des vomissements. Ces symptômes ne sont pas à mettre sur le compte du diabète qui reste correctement équilibré.

A l'examen, on est en présence d'une femme obèse pesant 71 kgs dont l'état général est satisfaisant, se plaignant seulement de vertiges. Le coeur est régulier à 80, la TA est à 30 - 15, il n'y a pas de signes de défaillance cardiaque, à la radio le coeur est augmenté de volume, l'électrocardiogramme montre une surcharge systolique du ventricule gauche; le fond d'oeil montre une importante rétinopathie hypertensive avec des artères filiformes, des veines dilatées, des hémorragies en flammèches, la tension artérielle rétinienne est à 110 mm de Hg.

Du point de vue rénal, la diurèse est légèrement diminuée, inférieure à 1000 ml par 24 heures avec une albuminurie à 0,20 gr; la concentration uréique urinaire est élevée à 25 mg par litre. L'urée sanguine est à 0,30 gr par litre. Les fonctions rénales semblent intactes : clearance de l'urée à 76 ml/minute, PSP à 51 %. L'urographie intraveineuse montre deux reins de taille normale sécrétant bien avec une morphologie de la voie excrétrice normale.

Le diagnostic retenu est : hypertension artérielle essentielle sans atteinte rénale avec diabète pléthorique.

L'élévation considérable des chiffres tensionnels réalisant une menace précise pour la malade, on met en route une cure d'Isméline et la malade en reçoit quotidiennement :
- 10 mg pendant 2 jours
- 15 mg les 2 jours suivants
- 20 mg du 5ème au 10 ème jour
- 25 mg du 11 ème jour au 29 ème jour.

Sous l'influence de ce traitement, à partir du 3ème jour, la TA subit une première réduction à 23 - 12. Un deuxième palier à 21 - 10 est atteint à partir du moment où la dose d'Isméline est portée à 20 mg. A partir de ce moment, la TA va osciller entre 21 - 11 et 17 - 10.

L'excellente tolérance sur le plan viscéral de cette hypertension et la crainte de favoriser l'apparition d'un accident de thrombose artérielle cérébrale à la faveur d'une involution tensionnelle trop brusque ont conduit à se contenter de ce résultat thérapeutique appréciable quoique partiel et à ne pas essayer une posologie plus importante de l'Isméline.

Au cours du traitement, la diurèse s'est élevée notablement atteignant et dépassant souvent 2000 ml par 24 heures. Le diabète est resté parfaitement équilibré, il n'a pas été noté de malaise d'hypotension orthostatique bien que la malade fut autorisée à circuler librement. La tolérance digestive du médicament a été parfaite.

En résumé, hypertension sévère chez une diabétique de 63 ans ramenée à des taux acceptables par une cure d'Isméline à petites doses parfaitement tolérée.

OBSERVATION N° 2

SEG. Marguerite 68 ans

Hypertension artérielle découverte en 1947 à l'occasion d'asthénie et de vertiges. A cette date la TA maxima est notée à 28. Depuis cette date la TA maxima semble s'être maintenue au-dessus de 20.

Depuis un an les signes fonctionnels de cette hypertension se sont accentués, comportant : céphalées, bourdonnements d'oreilles, mouches volantes; il n'y a jamais eu d'accidents majeurs de cette hypertension .

La malade entre dans le Service le 21 Décembre 1960. A l'examen on se trouve en présence d'une femme en bon état général, pesant 48 Kilos, présentant un épistaxis qui nécessite la mise en place d'un tamponnement par mèche. La TA est à 25 - 12, le coeur régulier à 80 avec des bruits bien frappés, il n'y a aucun signe d'insuffisance cardiaque. A la radio le coeur est modérément augmenté de volume ainsi que l'aorte. L'électrocardiogramme montre une légère déviation axiale gauche sans autre signe de surcharge gauche. Le fond d'oeil révèle une rétinopathie hypertensive au stade 2 avec des artères brillantes rétrécies et des signes du croisement, il n'y a ni hémorragie ni exsudat. Du point de vue rénal, la diurèse oscille entre 1.000 et 1.500 ml. par 24 heures avec une concentration uréique à 15 g. par litre, il n'y a pas d'albuminurie. L'urée sanguine est à 0,45 g. pour mille, le bilan électrolytique sanguin est normal, mise à part une discrète hypokaliémie retrouvée à 3 examens successifs (3,6 - 3,5 - 3,2 mEq. pour mille). La clearance de l'urée est de 60 ml. par minute, l'élimination de la P.S.P. est de 58 % en 70 minutes. Ces éléments permettent d'éliminer l'existence d'une insuffisance rénale. Par ailleurs la numération-formule sanguine est normale, il n'existe pas d'anémie.

Un traitement par la Guanéthidine (CIBA 5864-Su) est entrepris le 1er Janvier 1961 : la malade reçoit 2 comprimés de 10 mg par jour pendant 2 jours puis 3 comprimés par jour pendant 12 jours.

Sous l'influence de ce traitement, auquel n'a pas été ajoutée de restriction sodée, la TA a subi une involution modérée, passant de 25 - 12 à 18 - 9,5. Ce dernier chiffre est assez stable, ne subissant que de minimes variations dans le nyctemère; il n'y a aucune différence entre les chiffres tensionnels debout ou couchée. Les signes fonctionnels se sont améliorés. La tolérance du médicament a été excellente, il n'y a eu aucun phénomène d'orthostatisme, pas de diarrhée, la diurèse n'a pas été modifiée, le taux de l'urée sanguine à la fin du traitement était à 0,50g. pour mille.

Au traitement de la Guanéthidine on a substitué en vue de la sortie de la malade un traitement par la Réserpine qui a donné le même bon résultat.

En résumé, hypertension artérielle permanente assez bien tolérée chez une femme de 68 ans arthéroscléreuse, ne présentant ni insuffisance cardiaque ni insuffisance rénale, ayant bénéficié d'un traitement par la Guanéthidine à dose modérée avec un résultat assez favorable sur le plan tensionnel, comparable à celui obtenu avec la Réserpine et une excellente tolérance.

OBSERVATION N° 3

FAL. Germaine 60 ans

Femme de 60 ans hospitalisée pour hypertension et azotémie à 1,9g. pour mille.

Noté dans les antécédents familiaux un père hypertendu à 26 de maxima, décédé à l'age de 68 ans. C'est à l'âge de 40 ans qu'a été découverte chez la malade une hypertension à 23 - 10 à l'occasion de céphalées et de troubles de la vue. En dépit des traitements prescrits l'hypertension a persisté avec des paroxysmes à 28. En 1958 on note pour la première fois des signes de défaillance cardiaque. En Novembre 1960 apparaissent une asthénie intense, des troubles digestifs (nausées, vomissements); le dosage de l'urée sanguine pratiqué pour la première fois révèle une azotémie à 1,5 g. Quinze jours plus tard la malade est hospitalisée.

A l'examen on note de la pâleur, une légère déshydratation. La TA est à 22 - 10, il existe à l'auscultation du coeur un souffle systolique de pointe. Les artères palpables sont dures, scléreuses, les pédieuses et les tibiales postérieures sont perçues. Il existe un stade 4 de rétinopathie hypertensive au fond d'oeil. L'électrocardiogramme montre une surcharge systolique du ventricule gauche, la radio de thorax une hypertrophie cardiaque. Il n'y a pas de signe périphérique d'insuffisance cardiaque (foie et poumons normaux, pas d'oedème des membres inférieurs).
Les examens biologiques révèlent : une anémie normochrome à 2.240.000 globules rouges, une albuminurie modérée à 1 g. par 24 heures. Les urines sont abondantes : 2.000 ml. par 24 heures environ avec une concentration uréique faible à 4,2 g. pour mille. L'urée sanguine est à 1,30, le bilan électrolytique sanguin sensiblement normal. Le diagnostic retenu est celui

de néphroangiosclérose avec insuffisance rénale avancée.

La malade est soumise à un régime de restriction protidique et chloruré sodique. L'anémie est corrigée. Une cure de Réserpine puis de Népressol à doses d'ailleurs modérées (2comprimés de Népressol par jour) s'avèrent inefficaces et mal supportées.

On prescrit alors une cure de Guanéthidine (CIBA 5864-Su) 1 comprimé le 1er jour puis 2 comprimés les jours suivants pendant 6 jours. Le traitement a été bien supporté, ne donnant lieu à aucun phénomène désagréable pour la malade. La TA s'est peu modifiée, passant de 22 - 10 à 18 - 9 où elle se maintient pendant toute la durée du traitement par le CIBA 5864-Su. La courbe de diurèse n'a pas été modifiée, l'urée sanguine s'est élevée à 1,5 g. par litre pour retomber ensuite à 1,30 g.

En raison du peu de bénéfice retiré de ce traitement et craignant que l'augmentation des doses ne soit suivie d'accidents hypotensifs fâcheux chez cette scléreuse vasculaire en insuffisance rénale, on interrompt le traitement par le CIBA 5864-Su.

OBSERVATION N° 4

LEB. Guy 33 ans, dossier R 6.293

Le malade entre dans le service le 5 Décembre 1960 pour hypertension artérielle et insuffisance rénale.

L'hypertension a été découverte en 1952 (Maxima à 18) à l'occasion de céphalées; le malade a été irrégulièrement suivi toutefois on a la notion d'un fond d'oeil normal en 1959.

En Septembre 1960 le malade présente une baisse brutale de l'acuité visuelle qui amène à découvrir un oedème papillaire au fond d'oeil. La TA est à 30 de maxima. Un certain nombre d'examens biologiques sont pratiqués dont un dosage des catécholamines qu'on trouve à 5.000 γ ce qui oriente vers le diagnostic de phéochromocytome bien que le rétropneumo-péritoine soit normal.

Une première intervention en Octobre 1960 découvre une surrénale droite normale qu'on laisse en place, se contentant d'une sympathectomie. Dans les suites opératoires, à l'occasion d'une hypotension brutale mais passagère, se produit une thrombose de l'artère centrale de la rétine gauche. En Novembre on intervient sur la surrénale gauche qu'on enlève, il ne s'agit pas d'un phéochromocytome.

Le malade entre alors dans le service. Il s'agit d'un sujet maigre (55 kilos) présentant un très mauvais aspect général. L'acuité visuelle est presque nulle, le malade est pratiquement aveugle, il existe des troubles digestifs sévères (nausées, vomissements). La TA est à 26 - 17, il existe des signes de défaillance ventriculaire gauche avec une tachycardie à 112, un bruit de galop, un oedème pulmonaire subaigu, un oedème

cérébral avec crises convulsives, torpeur troubles psychiques. La radio de thorax montre un coeur et une aorte très augmentés de volume et confirme l'oedème pulmonaire. L'électrocardiogramme indique une surcharge systolique importante du ventricule gauche. Du point de vue rénal, la diurèse est abondante, d'environ 2.000 ml. par 24 heures, avec une concentration uréique faible à 6 g. pour mille et une albuminurie modérée inférieure à 1 g. par 24 heures. L'urée sanguine est à 3,2 g. pour mille, le bilan électrolytique sanguin objective une hyponatrémie importante à 120 mEq. avec hypochlorémie correspondante. Enfin, il existe une anémie importante (2.400.000 G.R.).

Le diagnostic retenu est celui de néphroangiosclérose maligne. Le pronostic particulièrement sombre dominé dans l'immédiat par la gravité de l'hypertension et de ses manifestations encéphaliques et pulmonaires.

Un traitement d'urgence (saignée, tonicardiaques, Réserpine, Chlorpromazine, barbituriques, restriction sodée absolue) entraine une amélioration discrète; la TA s'abaisse à 23 - 16, l'oedème pulmonaire s'atténue; l'anémie est corrigée par des perfusions de globules. On entreprend alors le traitement par la Guanéthidine (CIBA 5864-Su) qui ne sera maintenu que pendant une courte période de 4 jours à la dose de 1 comprimé par jour pendant 2 jours, puis 2 comprimés par jour pendant encore 2 jours. Après 24 heures de ce traitement la TA s'abaisse à 19 - 14, elle demeure à ces chiffres pendant toute la durée du traitement par le CIBA 5864-Su. Après l'arrêt du médicament la TA continue à s'abaisser jusqu'à 16 - 10, taux qui persiste 8 jours après la suppression du produit. Dans le même temps la diurèse a diminué progressivement, passant de 2.400 ml. à 1.000 ml., l'azotémie s'est élevée modérément atteignant 4 g. pour mille au bout de 10 jours d'hospitalisation, l'état du fond d'oeil ne s'est guère amélioré. Les troubles de la conscience et les troubles digestifs persistent malgré l'amélioration tensionnelle, ils sont mis sur le compte de l'hyperhydratation cellulaire en rapport avec l'hyponatrémie (le sodium plasmatique en effet s'est abaissé jusqu'à 117 mEq. par litre). Pour corriger ces désordres humoraux graves et en dépit des risques encourus,

on décide de pratiquer une hémodialyse par rein artificiel. Celle-ci se passe sans incident, ramenant l'urée sanguine à 1 g. pour mille et le sodium plasmatique à 143 mEq., cependant que les chiffres tensionnels demeurent satisfaisants (17 - 10). Parallèlement on observe une amélioration considérable de l'état clinique du malade, portant sur la conscience et les troubles digestifs. La sortie est possible 5 jours plus tard, le pronostic d'avenir demeurant des plus mauvais. La cure de Guanéthidine a été parfaitement tolérée.

En résumé, néphroangiosclérose maligne chez un sujet jeune dont l'évolution immédiate, dominée par la gravité des manifestations de l'hypertension artérielle, a bénéficiée d'une cure brève de Guanéthidine à doses modérées et dont l'évolution secondaire, grevée par l'insuffisance rénale grave, a été transitoirement améliorée par l'épuration extra-rénale.

OBSERVATION N° 5

VOU Nicolas 52 ans

Le malade entre dans le service le 8 Octobre 1960 pour hypertension artérielle.

La maladie semble avoir débuté cloniquement six mois auparavant avec l'apparition d'une asthénie importante, de troubles oculaires (baisse de l'acuité visuelle), d'accès de parésie des membres inférieurs avec dérobement des jambes à la marche.

Il y a huit ans, à l'occasion d'un examen systématique, on avait déjà noté une hypertension artérielle à 18-11. Le malade n'avait pas été suivi médicalement depuis cette époque.

A l'examen on se trouve en présence d'un sujet pâle, amaigri, pesant 58 kilos, se plaignant de céphalées, de douleurs thoraciques et de dyspnée d'effort. La T.A. est à 25-13, le coeur est régulier à 90 par minute, il existe un bruit de galop et un léger souffle diastolique au foyer aortique, il n'y a pas de signes périphériques d'insuffisance cardiaque. A la radio le ventricule gauche et l'aorte sont très augmentés de volume. L'électrocardiogramme montre une importante surcharge systolique du ventricule gauche. Le fond d'oeil révèle des exsudats et des hémorragies des vaisseaux grêles et un oedème rétinien diffus, au total une rétinopathie hypertensive au stade 4. Du point de vue rénal, la diurèse est comprise entre 1.500 et 2.000 ml par 24 heures, l'urée urinaire oscille autour de 6 g. pour mille, il existe une albuminurie modérée ; l'urée sanguine est à 1,25 g., le bilan électrolytique est presque normal réserve faite pour une kaliémie de tendance basse.

Le diagnostic retenu est celui de néphroangiosclérose, l'hypertension semblant avoir précédé de longtemps les signes rénaux qui restent au deuxième plan derrière des signes vasculaires prédominants.

Après échec du Népressol, des diurétiques non mercuriels et de l'aldactone qui n'entrainent aucune baisse tensionnelle, le malade reçoit une première cure de guanéthidine (SU 5864). Il prend en une seule prise le matin 2 comprimés par jour pendant 2 jours, 3 comprimés par jour pendant 3 jours puis 2 comprimés par jour pendant 2 jours. Sous l'influence de ce traitement la T.A. passe de 25-13 à 18-9 au quatrième jour du traitement. Elle oscille les jours suivants entre 20-9 et 13-7.

Après arrêt du traitement la T.A. remonte à 24-12 et s'y maintient. Une deuxième cure est entreprise et le malade reçoit 2 comprimés par jour pendant 3 jours, 3 comprimés par jour pendant 2 jours, 4 comprimés par jour pendant 5 jours, 5 comprimés par jour pendant 3 jours. Aucun résultat n'est enregistré, la T.A. reste fixée à 24-11, ne s'abaissant qu'une fois transitoirement à 17 1/2-8. Par ailleurs le fond d'oeil n'a subi aucune amélioration, la diurèse est restée inchangée, l'urée sanguine s'est élevée légérement atteignant à la fin de la période d'observation le taux de 1,50 g.

La tolérance du médicament sur le plan digestif et général a été bonne, il n'a pas été noté d'hypotension orthostatique, de vertiges ou de lipothymies ni de diarrhée.

En résumé, néphrangiosclérose avec hypertension sévère non améliorée par une cure de guanéthidine comportant une posologie allant jusqu'à 5 comprimés par jour.

°

° °

OBSERVATION N° 6

BES Yves - 49 ans

Homme de 49 ans adressé dans le service pour hypertension artérielle et insuffisance rénale.

L'hypertension a été découverte en 1956 à l'occasion d'un examen systématique de médecine du travail. La T.A. maxima était alors à 20. Depuis cette date, à chaque contrôle, la tension maxima a été notée entre 20 et 25 avec en novembre 1960 une poussée à 28.

En 1957 un bilan général a montré un fond d'oeil au stade II (signe de croisement et quelques exsudats) et des signes d'atteinte rénale : albuminurie à 0,60 par litre, urée à 0,45 g par litre, clearance de l'urée : 37 ml par minute, PSP : 30 % en 70 minutes.

A l'examen il s'agit d'un malade amaigri, asthénique, se plaignant de céphalées, de vomissements, ayant présenté récemment une éclipse motrice avec amaurose passagère. La T.A. est à 25-17, le pouls à 110, on note un bruit de galop, les artères apparaissent scléreuses, tous les pouls sont perçus aux membres supérieurs et aux membres inférieurs, il n'y a pas d'oedème pulmonaire, la radio objective une augmentation de volume modérée de l'aorte et du ventricule gauche. Le fond d'oeil montre une rétinopathie hypertensive au stade IV (signe du croisement, hémorragies, exsudats et oedème papillaire). L'électrocardiogramme montre une surcharge auriculaire et ventriculaire gauche sur coeur semi-vertical. Du point de vue rénal la diurèse est abondante, dépassant habituellement 2.000 ml par 24 heures, il existe une albuminurie à 2,40 g par 24 heures, la concentration uréique urinaire est abaissée à 8,5 g par litre. L'urée sanguine est à 0,65 pour mille. Les épreuves fonctionnelles rénales sont

perturbées : clearance de l'urée 18 ml par minute, PSP : 18 % en 70 minutes. Il n'y a pas d'anémie. Le bilan électrolytique sanguin révèle une hypokaliémie, une hyponatrémie et une hypochlorémie vraisemblablement en rapport avec les vomissements. Le diagnostic retenu est celui de néphro-angiosclérose.

Après quelques jours d'hospitalisation, sous l'influence du repos et du Serpasil (0,5 mg par jour), la tension s'abaisse à 20-15, mais l'azotémie s'élève à 1,25 g. par litre. On essaie alors un traitement par la guanéthidine (SU 5864) dont le malade reçoit en une prise le matin: 1 comprimé le 1er jour, 1 comprimé 1/2 le 2ème jour, 2 comprimés le 3ème jour, 2 comprimés 1/2 le 4ème jour. Sous l'influence de ce traitement, à vrai dire très bref, on a observé à partir du 3ème jour une réduction tensionnelle portant essentiellement sur la maxima : 18-14, 17-14, 18-14 et se manifestant le matin, la tension remontant en fin de journée à son taux initial de 21-15. La diurèse ne s'est pas abaissée, l'urée sanguine s'est abaissée légèrement pour revenir à son taux initial de 0,65 par litre. Le fond d'oeil est resté inchangé. Mais la tolérance du médicament sur le plan général et neuropsychique a été mauvaise, on a vu apparaitre une sensation de malaise intense, un état dépressif avec angoisse, sensation de mort imminente, confusion mentale. A l'arrêt de la guanéthidine ces troubles ont régressé rapidement.

En résumé, essai d'une cure de guanéthidine à doses modérées chez un hypertendu présentant une sclérose artérielle généralisée avec atteinte vasculaire cérébrale (éclipse) et insuffisance rénale. Mauvaise tolérance du médicament sur le plan neuro-psychique, efficacité sur la tension artérielle peu marquée, en raison semble-t-il de la briéveté du traitement.

°

° °

OBSERVATION N° 7

BAR André - 25 ans, dossier R 6.185

Homme de 25 ans entré dans le service le 27 Octobre 1960 pour glomérulo-néphrite hypertensive avec amaurose.

Ce sujet a fait en 1947 au Maroc une glomérulo-néphrite aiguë post-angineuse.

Entre 1947 et 1960 il a présenté à plusieurs reprises des angines suivies de poussées oedémateuses des membres inférieurs, pendant toute cette période les recherches d'albuminurie faites à l'occasion de ces poussées ont été positives.

En mai 1960 la T.A. est notée à 15-8, l'acuité visuelle est normale : 10/10ème.

En septembre 1960 on voit apparaitre brusquement des céphalées temporo-occipitales et une baisse brutale de l'acuité visuelle notée à 1/10ème. La T.A. est à 22-15, le fond d'oeil montre un stade IV c'est à dire un oedème papillaire.

A l'entrée dans le service, il s'agit d'un malade en bon état général, pesant 73,800 kilos, se plaignant essentiellement de céphalées et de troubles de la vue. La T.A. est à 22-15 en dépit d'un régime sans sel institué depuis trois semaines environ. Le fond d'oeil montre une rétinopathie hypertensive au stade IV avec un énorme oedème maculaire, des hémorragies et des exsudats. La tension de l'artère centrale de la rétine est impossible à mesurer. L'acuité visuelle est de 1/10ème à droite, 3/10ème à gauche. Il n'existe pas de signe d'insuffisance cardiaque, les bruits du coeur sont normaux, le rythme à 80. La radio thoracique

montre un ventricule gauche légèrement hypertrophié. L'électrocardiogramme est pratiquement normal, indiquant seulement une discrète surcharge du ventricule gauche.

Du point de vue rénal la diurèse est abondante : 2.500 ml par 24 heures en moyenne avec une concentration uréique basse de l'ordre de 5 g. pour mille. Il existe une albuminurie importante de 7 g. par 24 heures et une hématurie microscopique à 10.800 hématies minute. Il n'existe pas d'anémie (4.090.000 G.R.). L'urée sanguine est à 0,70. Elle avait été notée à 1,20 g pour mille 8 jours auparavant. Le bilan électrolytique sanguin révèle seulement une hypokaliémie modérée à 3 mEq.

En présence de ce tableau clinique où le pronostic apparait dominé par l'hypertension artérielle et ses manifestations oculaires, le traitement s'est efforcé de réduire cette hypertension : pendant 8 jours le malade est soumis à un régime désodé strict (régime de Kempner) ; malgré cela la T.A. reste à 22- 15 1/2, l'état visuel est peu modifié. On ajoute alors à ce traitement la prescription de Guanethidine (SU 5864) à la dose de 2 comprimés par jour en une prise le matin. Dès le lendemain on observe une chute tensionnelle à 17/10. La dose de SU 5864 est alors réduite à 1 comprimé 1/2 et on assiste à une remontée progressive de la T.A. aux chiffres initiaux pendant la période de 5 jours où cette posologie est maintenue. Toutefois la prise de la T.A. à différents moments de la journée montre qu'elle est pratiquement normale le matin à 6 heures (entre 14-8 et 16-11), s'élevant à partir de 10 heures environ. On revient alors à la dose de 2 comprimés qui sera poursuivie pendant 6 jours jusqu'à la sortie du malade. Avec cette posologie la T.A. se maintient entre 15-9 et 17-11, le chiffre le plus bas enregistré étant 13-8. Il faut noter que c'est le matin qu'on observe les taux les plus bas. Pendant la durée de ce traitement la diurèse est restée élevée, entre 2.500 et 3.000 ml par 24 heures. L'état visuel s'est très rapidement amélioré, le malade ayant rapidement récupéré une vision normale, cependant que le fond d'oeil montrait la persistance des hémorragies et des exsudats et, à un moindre degré, de l'oedème papillaire. Les céphalées ont entièrement disparu. Du point de vue biologique, l'urée sanguine

s'est élevée modérément, se stabilisant à 1 g. pour mille.

La tolérance du médicament a été excellente. On n'a noté aucun trouble digestif, pas de diarrhée, il n'y a pas eu d'hypotension orthostatique objective ni de malaise subjectif à type de lipothymie.

Le malade a été revu un mois plus tard en bon état avec une T.A. à 16-9 grâce au régime désodé plus Népressol.

En résumé, glomérulo-néphrite chronique avec hypertension récente sévère accompagnée de céphalées et de troubles oculaires graves, non améliorée par un régime désodé strict, très améliorée par une cure de Guanéthidine à doses modérées, tant sur le plan subjectif (disparition des céphalées, amélioration nette de la vision) que sur le plan objectif (baisse de la T.A.), avec une excellente tolérance du médicament.

o

o o

OBSERVATION N° 8

VIR Albert - 55 ans, dossier R 6.214

Le malade entre dans le service le 19 novembre 1960 pour une insuffisance rénale et une hypertension.

Ce sujet était bien portant jusqu'en avril 1960, tout au plus avait on noté à deux reprises, en 1955 et en 1958, une hypertension artérielle modérée avec une maxima à 18.

En avril 1960 sont apparus : une asthénie importante, des céphalées, des épistaxis à répétition, une insomnie et une pollakiurie nocturne. On découvre alors une T.A. à 22 de maxima et le malade reçoit un traitement par la Réserpine.

En juin 1960 la T.A. est toujours à 22 de maxima, l'urée sanguine est à 0,40 g. ; l'état du malade reste stationnaire jusqu'en octobre 1960.

En octobre apparait une baisse rapide de l'acuité visuelle, le fond d'oeil montre une rétinite hypertensive au stade IV avec hémorragies, exsudats et oedème papillaire important. La vision est de 8/10ème à droite, 3/10ème à gauche. La tension de l'artère centrale de la rétine est à 100 mm de Hg. C'est alors que le malade est hospitalisé dans le service.

L'examen montre un sujet pâle, pesant 68 kilos, la T.A. est à 24-14 1/2, le fond d'oeil confirme l'oedème papillaire noté précédemment. Il n'y a pas de signe d'insuffisance cardiaque, les bruits du coeur sont normaux, le rythme à 70. La radio de thorax montre un coeur augmenté de volume au profit du ventricule gauche. L'électrocardiogramme révèle une

surcharge systolique du ventricule gauche avec peut-être une ischémie sous-épicardique latérale. Du point de vue rénal la diurèse est normale, oscillant entre 1.200 et 2.400 ml par 24 heures ; il existe une albuminurie modérée à 1,40 g par 24 heures ; le débit minute des hématies est presque normal (4.620 hématies minute) ; la concentration uréique urinaire est relativement bonne, entre 10 et 14 g. par litre. Il y a une anémie modérée (3.230.000 G.R.). L'urée sanguine est à 1,45 g pour mille. Le bilan électrolytique sanguin montre une hypokaliémie relative à 102 mEq pour une natrémie à 132 mEq.

Le diagnostic retenu est celui de glomérulo-néphrite chronique en poussée. En raison des chiffres tensionnels et des troubles oculaires qui semblent ici dominer le pronostic et ne sont pas influencés par la régime désodé, on prescrit la Guanéthidine (SU 5864) à la dose de 1 comprimé par jour les deux premiers jours, 2 comprimés les 2 jours suivants, 3 comprimés le 5ème jour, 4 comprimés par jour les 4 jours suivants. Sous l'effet de cette thérapeutique on n'a observé aucune modification tensionnelle, celle-ci oscillant entre 21-11 et 25-14. La diurèse n'a pas été modifiée, l'urée sanguine s'est élevée pour atteindre 1,70, le fond d'oeil ne s'est pas amélioré.

Dans ces conditions il a été décidé de ne pas poursuivre le traitement par la Guanéhtidine et le malade est sorti du service.

Il a été revu un mois plus tard. Son état s'était considérablement aggravé, l'urée sanguine atteignant 4,20 g pour mille tandis que s'était installée une oligurie progressive.

En résumé glomérulo-néphrite chronique hypertensive avec troubles oculaires sévères en poussée terminale, non améliorée sur le plan vasculaire (T.A. et fond d'oeil) par une cure de Guanéthidine, par ailleurs bien supportée.

o

o o

OBSERVATION N° 9

GEL. Françoise 18 ans 1/2

Cette jeune fille de 18 ans 1/2 entre dans le service pour hypertension artérielle sévère.

L'hypertension a été découverte il y a un an lors d'un examen systématique de médecine du travail. Les chiffres tensionnels de cette époque ne sont pas connus, l'albuminurie n'avait pas été recherchée.

A l'examen il s'agit d'une malade en assez mauvais état général, pesant 42 Kg, présentant un discret oedème des chevilles avec bouffissure de la face. Elle se plaint de troubles importants de la vue avec brouillard devant les yeux, scotome scintillant.

La T.A. est à 21-15, le pouls à 108, l'auscultation du coeur révèle un bruit de galop et un souffle systolique apexien modéré. Il n'y a pas de signe périphérique de défaillance cardiaque. Les poumons sont normaux. A la radio la silhouette cardio-vasculaire est normale. L'électrocardiogramme montre un rythme sinusal régulier sans signe de surcharge ventriculaire gauche. Le fond d'oeil révèle une rétinopathie hypertensive au stade IV avec un oedème rétinien important. Du point de vue rénal, la diurèse est normale : 1.500 ml par 24 heures en moyenne avec une albuminurie à 3 g. par 24 heures et une concentration uréique urinaire à 5,5g par litre. L'urée sanguine est à 2 g. par litre, le bilan électrolytique sanguin est normal, réserve faite pour une acidose modérée (R.A. : 18 mEq). Il existe une anémie importante à 2.400.000 globules rouges. Le diagnostic retenu est glomérulo-néphrite chronique avec hypertension.

Le traitement mis en route comporte diététique (restriction sodée, régime glucido-lipidique), repos au lit, transfusion sanguine de globules déplasmatisés. Pendant 4 jours d'observation la T.A. reste au chiffre initial, le fond d'oeil ne subit aucune amélioration.

On entreprend alors une cure de guanéthidine (SU 5.864). La malade reçoit en une prise le matin :

- 1 comprimé le 1er jour
- 2 comprimés le 2ème jour
- 3 comprimés les 6 jours suivants
- 2 comprimés les 9 jours suivants
- 1 comprimé les 4 jours suivants

Sous l'influence de ce traitement dès le 2ème jour la T.A. s'abaisse à 18-12, au 4ème jour elle est à 14-9. Du 4ème au 18ème jour elle se maintient entre 14-9 et 12-8. Il n'y a pas d'hypotension orthostatique, pas de phénomène lypothymique. La diurèse n'a pas subi de modification. Le fond d'oeil a subi une légère amélioration, passant du stade IV au stade III, la tension de l'artère centrale de la rétine restant à 50. L'urée sanguine s'est élevée modérément pour atteindre 3 g. par litre en fin du séjour hospitalier.

A l'arrêt du traitement la tension artérielle est remontée progressivement, atteignant 20-12 sept jours après l'arrêt de la médication. La malade quitte ce service avec une prescription de népressol.

En résumé, glomérulo-néphrite chronique hypertensive avec hypertension sévère et atteinte oculaire grave, très améliorée par une cure de guanéthidine du point de vue subjectif et objectif (baisse tensionnelle importante). Le médicament a été parfaitement toléré.

°

° °

OBSERVATION N° 10

BOU Edith - 30 ans

La malade entre dans le Service pour une néphropathie gravidique avec hypertension grave.

L'étude des antécédents révèle que la malade a présenté en 1958, lors du 3ème mois d'une première grossesse, une albuminurie et une hypertension artérielle à 18-12 ; la grossesse s'est interrompue spontanément au 4ème mois. Il n'y avait pas d'insuffisance rénale à cette époque et le fond d'oeil était normal. Après cette première grossesse a persisté une albuminurie intermittente avec une T.A. à 16 de maxima. En 1961, à l'occasion d'une 2ème grossesse, l'albuminurie augmente atteignant parfois 11 g par 24 heures tandis que la T.A. atteint 20-12 en dépit du régime sans sel.

A l'examen, on se trouve en présence d'une femme en bon état général ne présentant aucun symptôme fonctionnel. Le coeur est régulier à 75, la tension artérielle est fixée à 20-12. Le coeur est de volume normal à la radio, l'électrocardiogramme est normal. Le fond d'oeil ne révèle qu'une rétinopathie hypertensive au stade 1.

Du point de vue rénal, la diurèse est abondante, atteignant 2000 ml par 24 heures, il existe une albuminurie importante dépassant 10 g par 24 heures ; la concentration uréique urinaire oscille entre 5 et 13 g/ litre. L'urée sanguine est à 0,40 par litre avec une clearance à 59 ml/minute. Le bilan électrolytique montre une hyponatrémie et une hypokaliémie modérées.

Le diagnostic retenu est : néphropathie glomérulaire aggravée par la grossesse avec hypertension sévère.

Une cure d'Isméline est entreprise et la malade reçoit :

5 mg le 1er jour
10 mg le 2ème jour
15 mg les 2ème et 3ème jours
20 mg les 4ème et 5ème jours
25 mg le 6ème jour
30 mg le 7ème jour
35 mg le 8ème jour
40 mg le 9ème jour
45 mg le 10ème jour
50 mg du 10ème au 15ème jour
55 mg le 16ème jour
60 mg du 17ème au 19ème jour
50 mg le 20ème jour
30 mg le 21ème jour
15 mg du 22ème au 25ème jour

enfin, 20 mg par jour, thérapeutique qui se poursuivent encore actuellement.

Dans un premier temps, la T.A. n'a pas subi de modification sous l'influence du traitement.

Dans un deuxième temps, à partir du moment où la dose de 50 mg a été atteinte, la T.A. a subi une baisse sensible passant de 20-12 à 17-10. L'adjonction à ce traitement de Népressol à la dose 25 puis 50 mg détermine alors une baisse tensionnelle importante à 9-6. Le népressol est alors retiré et, tandis qu'on réduit la dose journalière d'Isméline, la T.A. se fixe au taux de 15-10.

Pendant toute la durée de ce traitement, la diurèse est restée très abondante dépassant souvent 2000 ml par 24 heures, l'azotémie n'a pas subi de modification ; un état nauséeux qui existait avant le trai-

tement a persisté. La tolérance du médicament a été très bonne, on a observé une légère majoration orthostatique de la baisse tensionnelle allant de 17-10 en position couchée à 14-9 en position debout.

En résumé, Hypertension artérielle avec atteinte rénale aggravée par une grossesse et améliorée par une cure d'Isméline.

o

o o

OBSERVATION N° 11

THO Madeleine - 39 ans

La malade entre dans le service pour une poussée grave d'hypertension artérielle avec gros troubles oculaires compliquant une glomérulo-néphrite chronique.

L'étude des antécédents fait apparaitre chez cette femme la notion de toxémie gravidique en 1945. A la suite de cet accident, ont persisté une albuminurie discrète, une hypertension modérée et une tendance aux oedèmes. En 1958 surviennent des troubles oculaires importants: thrombose de la veine centrale de la rétine à droite, hémorragie des deux côtés. La tension artérielle rétinienne est à 50 mm de Hg. Dernièrement, la T.A. est montée de façon considérable atteignant 27-15 malgré un traitement comportant régime sans sel, Serpasil et Népressol.

A l'examen, on se trouve en présence d'une femme pesant 55 Kg, pratiquement aveugle, souffrant de céphalées intenses, de nausées et de vomissements et d'une sensation d'oppression thoracique. Le coeur est régulier à 100, la T.A. est à 26-15, on note un discret oedème pulmonaire. La radio thoracique confirme l'oedème pulmonaire cependant que le volume du coeur est normal. L'électrocardiogramme montre une surcharge systolique du ventricule gauche. Le fond d'oeil présente de graves lésions : il existe un oedème rétinien bilatéral avec de nombreuses hémorragies et des exsudats. La tension artérielle rétinienne dépasse 100 mm de Hg, il s'agit au total d'une rétinopathie hypertensive gravissime risquant d'entrainer une cécité définitive.

Du point de vue rénal : la diurèse est réduite, 700 ml/24 heures, avec une albuminurie de 3 g et une concentration uréique urinaire basse

à 6,5 g par litre. L'urée sanguine est à 0,70 g avec une clearance à 18 ml/minute. Le bilan électrolytique révèle une acidose modérée et une hypokaliémie discrète. Le diagnostic retenu est : glomérulo-néphrite chronique azotémique et hypertensive avec atteinte oculaire grave.

Le pronostic immédiat apparait directement lié à l'hypertension artérielle.

Une perfusion de Pindiomide permet de réduire momentanément l'hypertension mais, dès l'arrêt de la perfusion, celle-ci se manifeste à nouveau avec une minima supérieure à 12. On entreprend alors une cure d'Isméline et la malade en reçoit :

15 mg le 1er jour
20 mg le 2ème jour
25 mg le 3ème jour
35 mg par jour du 4ème au 13ème jour

Sous l'influence de ce traitement, associé à de petites doses d'un diurétique non mercuriel, les signes fonctionnels (céphalées, vomissements) ont rapidement régressé, la diurèse s'est élevée atteignant 2500 ml par 24 heures le 2ème jour du traitement. La tension artérielle le 3ème jour du traitement s'abaisse à 17-11, le 4ème jour à 17-10, à partir du 5ème jour elle oscille entre 12-7 et 16-9. En même temps, l'état général de la malade s'est transformé, le poids a baissé passant de 55 à 50 Kg et l'acuité visuelle s'est rapidement améliorée. La tolérance du médicament a été excellente ; il n'a pas été observé d'hypotension orthostatique mais la malade est restée presque toujours alitée pendant la durée de son séjour hospitalier. L'urée sanguine s'est élevée très modérément atteignant 0,80 g à la fin du traitement la clearance restant identique.

La malade a quitté le service en bon état avec une vision normale et une T.A. à 15-8.

En résumé, glomérulo-néphrite chronique avec hypertension maligne ayant entrainé des manifestations oculaires graves, très favorablement influencées par une cure d'Isméline.

°

° °

OBSERVATION N° 12

MAR Manuel - 25 ans

Le malade entre dans le service pour un oedème aigu du poumon survenu au cours d'une glomérulo-néphrite chronique azotémique et hypertensive.

La maladie a été découverte il y a un an où fut constatée, à l'occasion d'un examen systématique, une albuminurie importante.

A l'entrée dans le service, le malade présente le tableau typique d'une crise d'oedème aigu du poumon ; la T.A. est à 20-12. Le traitement d'urgence (saignée de 250 ml, morphine, Ouabaïne) fait rétroceder l'oedème pulmonaire. L'examen ultérieur montre un sujet asthénique, pâle, légérement dyspnéique. Le coeur est rapide sans modification des bruits. La T.A. reste élevée à 20-13 ; le fond d'oeil montre une rétinopathie hypertensive au stade IV avec oedème des papilles. Le coeur et l'aorte sont augmentés de volume. L'électrocardiogramme montre une surcharge systolique du ventricule gauche. Il existe quelques râles d'oedème pulmonaire persistant aux deux bases. Il n'y a pas de gros foie, pas d'oedème des membres inférieurs.

Du point de vue rénal, la diurèse est abondante autour de 1500 ml par 24 heures avec une albuminurie atteignant 4 g et une concentration uréique urinaire faible. L'urée sanguine est à 1 g par litre, le bilan électrolytique ne montre pas d'anomalies notables. Une ponction biopsie percutanée de rein révèle un aspect évocateur de glomérulo-néphrite subaiguë. Enfin, il existe une anémie importante.

Le diagnostic retenu est celui de glomérulo-néphrite subaiguë avec hypertension sévère entrainant un oedème papillaire et une défaillance ventriculaire gauche.

Devant la prééminence dans le tableau clinique du facteur vasculaire hypertensif, on décide de soumettre le malade à une cure d'Isméline. Le malade en reçoit quotidiennement :

10 mg pendant 2 jours
15 mg le 3ème jour
20 mg du 4ème au 6ème jour
25 mg du 7ème au 14ème jour
20 mg du 15ème au 17ème jour

Sous l'influence de ce traitement, dès le 3ème jour, s'amorce une baisse tensionnelle à 17-11 ; à partir du 4ème jour la tension artérielle ne dépassera plus 16 pour la maxima, les taux enregistrés variant entre 16-8 et 12-2. Parallèlement, les signes d'insuffisance cardiaque se sont amendés, l'oedème papillaire a disparu laissant subsister les hémorragies et les exsudats. La fonction rénale n'a pas subi d'altération supplémentaire.

Cependant, le traitement par l'Isméline n'a pas été parfaitement toléré chez ce malade qui a présenté de nombreux malaises avec vertiges et lipothymie au lever, en rapport avec une hypotension orthostatique. La tension maximale ayant été enregistrée à plusieurs reprises lors de ces malaises au dessous de 10. En raison de cette mauvaise tolérance, le traitement a été interrompu en vue de la sortie du malade et on a substitué à l'Isméline le Népressol. La tension artérielle pendant les quelques jours d'observation avant la sortie est restée sous ce traitement à 16-8 en moyenne.

o

o o

OBSERVATION N° 13

FOU MAURICE - 57 ans

Le malade entre dans le service pour hypertension artérielle sévère avec insuffisance rénale.

Cette hypertension n'a été reconnue que récemment à l'occasion d'un accident vasculaire cérébral réalisant une hémiplégie droite avec aphasie.

A l'examen, on est en présence d'un sujet à l'état clinique alarmant présentant de gros troubles de la conscience confinant presque au coma, une hypertonie généralisée avec raideur de la nuque. La ponction lombaire ramène un liquide clair, hypertendu, éliminant le diagnostic d'hémorragie méningée au profit de celui d'oedème aigu cérébro-méningé chez un hypertendu.

Le coeur est régulier sans modification des bruits. La T.A. est à 23-11, il n'existe pas de signes périphériques d'insuffisance cardiaque. Le cliché thoracique montre un coeur et une aorte augmentés de volume. L'électrocardiogramme montre uneimportante surcharge systolique du ventricule gauche. Le fond d'oeil révèle une rétinopathie hypertensive au stade 4.

Du point de vue rénal, on note une diurèse abondante dépassant 1500 ml par 24 heures avec une albuminurie à 2,50 g et une concentration uréique faible à 5,5 g pour mille. L'urée sanguine est à 1,4 g pour mille. Le bilan électrolytique sanguin est normal réserve faite d'une acidose modérée à 17 mEq de bicarbonates.

Le diagnostic retenu est : glomérulo-néphrite chronique avec hypertension sévère et oedème cérébro-méningé.

Après quelques jours d'observations où le malade est soumis à un régime désodé strict, pendant lesquels la T.A. subit des fluctuations importantes, montrant jusqu'à 30 de maxima, on entreprend une cure d'Isméline et le malade en reçoit 10 mg par jour pendant 6 jours puis 20 mg par jour pendant encore 6 jours ; ces doses modérées s'expliquant par le souci d'éviter chez ce grand vasculaire un nouvel accident cérébral.

Sous l'influence de ce traitement, on n'a observé une chute tensionnelle relativement tardive que vers le 10ème jour atteignant 14-10 après de grandes oscillations. Cependant, l'état du malade a continué à se détériorer et le décès est survenu dans le coma après une période d'hospitalisation de 16 jours.

En résumé, grande hypertension avec grave insuffisance rénale. L'involution tensionnelle obtenue avec l'Isméline a peut-être contribué à l'aggravation des lésions cérébrales d'origine vasculaire.

o

o o

OBSERVATION N° 14

CUI Simone - 53 ans

La malade entre dans le service pour hypertension et insuffisance rénale.

L'apparition de cette hypertension est récente, aucun examen rénal n'a été pratiqué avant l'hospitalisation actuelle.

A l'examen, on se trouve en présence d'une malade pâle et asthénique, pesant 48 Kgs, se plaignant de céphalées occipitales vives et d'une baisse marquée de l'acuité visuelle. Le coeur est rapide, régulier, sans modification des bruits, il n'y a pas de signes périphériques d'insuffisance cardiaque, la T.A. est à 23-13. L'électrocardiogramme est normal, le fond d'oeil montre une rétinopathie hypertensive au stade IV avec oedème papillaire.

Du point de vue rénal, la diurèse est normale, autour de 1000 ml par 24 heures, avec une discrète albuminurie à 0,35. La concentration uréique urinaire est satisfaisante à 13 g par litre. L'urée sanguine cependant est à 0,70 g par litre et la clearance à la créatinine est réduite à 30 ml/minute attestant l'insuffisance rénale. L'exploration radiologique des reins montre une atrophie plus marquée du rein droit.

Le diagnostic retenu est hypertension avec insuffisance rénale chronique avancée. L'origine rénale unilatérale de cette hypertension est possible mais actuellement l'atteinte de l'autre rein rend impossible d'envisager la néphrectomie droite.

L'hypertension et ses manifestations encéphaliques dominant le pronostic immédiat, on entreprend une cure d'Isméline. La malade en reçoit quotidiennement :

15 mg le 1er jour
20 mg le 2ème jour
25 mg le 3ème jour
30 mg le 4ème jour
35 mg le 5ème jour
40 mg du 6ème au 8ème jour.
45 mg le 9ème et le 10ème jour
50 mg le 11ème et le 12ème jour
40 mg à partir du 13ème jour

Le traitement étant encore poursuivi actuellement.

Sous l'influence de ce traitement parfaitement toléré, la T.A. n'a subi qu'une baisse modérée et seulement à partir du moment où la posologie a été portée à 40 mg par jour s'établissant autour de 16-9 avec de temps à autre des poussées à 18-10. Ce résultat étant obtenu sans phénomènes d'hypotension orthostatique est considéré comme satisfaisant compte tenu des chiffres initiaux et de l'origine rénale de cette hypertension. L'urée sanguine a subi une légère ascension atteignant 0,90 g sans dépasser ce chiffre. Les céphalées ont disparu. L'oedème papillaire s'est résorbé.

En résumé, hypertension artérielle sévère d'origine rénale améliorée par une cure d'Isméline parfaitement bien tolérée.

o

o o

OBSERVATION N° 15

TRU Françoise - 41 ans

La malade entre dans le service le 6 Janvier 1961 pour une néphropathie gravidique avec hypertension grave.

Dans les antécédents on retrouve la notion d'hypertension pour la première fois en 1955 à l'occasion d'une septième grossesse, la maxima était à 17. Au cours d'une huitième grossesse on constate de nouveau une hypertension à 18-10 sans albuminurie. Après l'accouchement la T.A. revient à 13-8. En 1960 la malade enceinte pour la neuvième fois présente dès le début de sa grossesse une hypertension à 21-12 sans albuminurie et qui persiste malgré le traitement. A la fin du sixième mois de grossesse, la malade présente une tension à 23-15, une albuminurie massive, des oedèmes, elle se plaint de céphalées, le poids augmente de 7 Kilos en un mois, l'urée sanguine est à 0,70 g pour mille, le fond d'oeil montre une rétinopathie hypertensive au stade 3. L'enfant est vivant, les bruits du coeur sont perçus. On pratique alors un accouchement prématuré par césarienne, l'enfant qui pèse 1430 grammes ne survivra pas.

La malade est alors adressée dans le service, le 6 Janvier.
A l'examen oette femme apparait en bon état général, pesant 51 kilos, apyrétique, elle ne présente plus d'oedème, elle se plaint d'une baisse de l'acuité visuelle avec brouillard devant les yeux sans céphalée. La T.A. est à 22-13, le coeur est régulier à 92 pulsations par minute, les bruits sont normaux avec peut-être un éclat du 2ème bruit au foyer aortique. La radio thoracique est normale, l'électrocardiogramme montre une surcharge ventriculaire gauche. Il n'existe aucun signe périphérique d'insuffisance cardiaque, le fond d'oeil montre des artères grêles avec signe du croisement, de nombreux exsudats et des hémorragies, au total un stade 3.

Du point de vue rénal, la diurèse est abondante, comprise entre 1.000 et 2.000 ml par 24 heures avec une concentration uréique à 14 g. pour mille et une albuminurie à 2,4 g par 24 heures. L'urée sanguine est à 0,35, le bilan électrolytique est normal, réserve faite pour une hypokaliémie discrète retrouvée à plusieurs examens entre 3 et 3,8 mEq pour mille. L'élimination de la P.S.P. est de 35 % en 70 minutes, la clearance de l'urée de 60 ml minute. L'urographie intraveineuse montre deux reins morphologiquement normaux, secrétant bien. La numération-formule sanguine est normale. Le diagnostic retenu est celui d'hypertension artérielle permanente essentielle, aggravée par la grossesse.

Un traitement par la Guanethidine (5.864) est mis en route. La malade reçoit :

- 3 comprimés à	par jour	pendant		4 jours
- 4	"	"	"	"	1 jour
- 5	"	"	"	"	4 jours
- 6	"	"	"	"	5 jours
- 4	"	"	"	"	1 jour
- 3	"	"	"	"	1 jour
- 2	"	"	"	"	2 jours

On substitue alors à la Guanethidine le Népressol en vue de la sortie de la malade.

Sous l'influence de ce traitement et à partir du 3ème jour la T.A. s'est abaissée pour atteindre 19-10 ; l'augmentation de la dose du médicament à 5 comprimés permet d'atteindre un nouveau palier de 16-10. A la dose de 6 comprimés on obtient une réduction supplémentaire oscillant entre 16-9 et 13-8. A deux reprises on enregistre une minima très basse à 5 et 6 respectivement pour une maxima à 15 et 14. Cependant à plusieurs reprises également on a noté des remontées transitoires à 21-10. Il n'y a pas eu d'effet orthostatique net. La tolérance au médicament a été excellente.

o

o o

OBSERVATION N° 16

KLU Marguerite - 27 ans

La malade entre dans le service le 1er Novembre 1960 pour hypertension artérielle aggravée par une grossesse.

Dans les antécédents on retrouve une hypertension avec albuminurie lors d'une première grossesse en 1955 apparue dès les premiers mois de cette grossesse. Après l'accouchement à terme d'un enfant normal, la tension est restée à 15-10 environ.

La deuxième grossesse qui a déclenché l'épisode actuel a été mal tolérée dès le début avec vomissements, céphalées, troubles oculaires et baisse de l'acuité visuelle, hypertension à 22-13 et albuminurie à 1,30 g. Le 27 octobre, au 5ème mois de sa grossesse, la malade est hospitalisée à la maternité de Port-Royal. Elle présente des céphalées violentes, une cécité presque complète, une T.A. à 25-17, une albuminurie massive, il n'y a pas d'oedème, pas de signe d'insuffisance cardiaque. Une perfusion de pindiomide mise en route ne réussit qu'à pincer la T.A. par abaissement de la maxima sans que la minima soit modifiée. Devant la gravité du pronostic maternel et compte tenu du fait que l'enfant n'a aucune chance de naitre vivant, on pratique après essai infructueux de déclenchement du travail une césarienne extrayant un enfant mort. Après cette intervention la T.A. reste élevée à 20-15, les troubles oculaires persistent malgré l'administration de largactil à la dose de 100 mg par jour.

La malade est alors adressée dans le service. Elle se plaint de céphalées intenses, présente une cécité presque complète, la T.A. est à 22-15, il existe un bruit de galop, un oedème pulmonaire important, l'électrocardiogramme montre une surcharge ventriculaire gauche avec ischémie

sous - épicardique diffuse. Le fond d'oeil révèle une rétinopathie hypertensive gravissime avec hémorragies, exsudat et oedème considérable réalisant un véritable décollement de la rétine. Du point de vue rénal on note une diurèse de 1.000 ml par 24 heures environ avec albuminurie de 5 g. et une azotémie à 1,25 pour mille.

On entreprend alors un traitement par la guanéthidine (SU 5.864) La malade reçoit en une seule prise le matin :

2 comprimés par jour pendant 3 jours
4 comprimés le 4ème jour
3 comprimés le 5ème jour
puis 2 comprimés par jour du 6ème au 12ème jour
3 comprimés par jour du 13ème au 17ème jour
2 comprimés par jour du 18ème au 24ème jour
1 comprimé 1/2 par jour du 25ème au 29ème jour
1 comprimé par jour du 30ème au 33ème jour

La thérapeutique est alors interrompue.

Sous l'influence de ce traitement la T.A. s'abaisse à 19-12 le 3ème jour, à 15-8 le 5ème jour tombant même à 10 1/2-6 le 6ème jour. Elle se stabilise ensuite, variant entre 13-8 et 15-10. La prise de la T.A. toutes les trois heures a montré que les chiffres les plus bas étaient habituellement enregistrés en fin de nuit. Il n'a pas été noté d'hypotension orthostatique. Parallèlement l'amélioration des signes oculaires a été très nette. L'acuité visuelle a augmenté. Au 4ème jour du traitement le fond d'oeil montrait la disparition de l'oedème rétinien, la papille restant un peu floue, la pression de l'artère centrale de la rétine était normale, les hémorragies et les exsudats inchangés. Au cours des examens ultérieurs l'état du fond d'oeil s'est encore amélioré, les hémorragies et les exsudats se résorbant progressivement. La diurèse pendant le traitement s'est élevée, oscillant entre 1.500 et 2.000 ml par 24 heures en même temps que le poids de la malade baissait passant de 60 à 54 kilos cependant que l'urée sanguine s'est élevée modérément atteignant 1,60 g. à la fin du traitement quand la malade a quitté le service en bon état clinique. Le traitement n'a entrainé

aucune manifestation d'intolérance.

En résumé, hypertension grave ayant mis en jeu le pronostic vital et le pronostic visuel, améliorée de façon rapide par une cure de guanéthidine qui s'est avérée très efficace et bien tolérée à la dose de 2 à 3 comprimés par jour.

La malade a été revue un mois plus tard en bon état clinique avec une azotémie persistant à 1,5 g. et une T.A. fixée à 20-12.

o

o o

OBSERVATION N° 17

GUA Andrée - 26 ans

La malade entre dans le service pour une anurie survenue après une césarienne pratiquée au 9ème mois d'une 2ème grossesse compliquée de néphropathie gravidique.

L'étude des antécédents révèle chez cette malade l'éxistence d'une atteinte rénale (hypertension, albuminurie) en 1956 au cours de sa première grossesse. Entre les deux grossesses l'état rénal n'a pas été contrôlé.

A l'examen, on est présence d'une malade pâle et asthénique dont la diurèse se réduit à moins de 100 ml par 24 heures. La T.A. est à 16-11, il n'y a pas de signes d'insuffisance rénale aiguë : azotémie à 4 g par litre, acidose et hyperkaliémie, anémie importante.

Une séance d'épuration extra-rénale par hémodialyse est pratiquée. Quelques jours après celle-ci, et alors que la diurèse a repris dépassant 1500 ml par 24 heures, se manifeste une poussée hypertensive sévère à 20-15 avec amaurose et troubles de la conscience qu'on interprète comme une manifestation d'oedème cérébral. Le fond d'oeil est peu altéré cependant. Après quelques jours pendant lesquels la restriction sodée et les sédatifs et la chlorpromazine s'avèrent impuisants à contrôler l'hypertension, on commence un traitement par l'Isméline à la dose de 10 mg le 1er jour, 15 mg le 2ème jour, 20 mg le 3ème jour, 25 mg le 6ème jour. Sous l'influence de ce traitement, dès le 2ème jour, on observe une réduction importante de la T.A. qui s'abaisse à 14,5-10. En même temps, l'état clinique s'améliore nettement, les troubles de la conscience et l'amaurose s'amendent progressivement. Pendant toute la durée du

traitement, la TA se maintient entre 15-10 et 11-7. Après six jours de traitement, on interrompt la médication sans observer de remontée tensionnelle. Le médicament a été parfaitement toléré. L'état de la malade incapable de se lever n'a pas permis d'apprécier l'existence possible d'une hypotension orthostatique. Après 1 mois et demi d'hospitalisation, la malade quitte le service en parfait état avec une azotémie et une tension artérielle normales sans albuminurie.

En résumé, insuffisance rénale aiguë au décours d'une néphropathie gravidique avec poussée hypertensive grave rapidement jugulée par une cure d'Isméline.

o

o o

OBSERVATION N° 18

JOU Paulette - 37 ans

La malade entre dans le service pour un diabète sucré avec complications dégénératives comportant une insuffisance rénale avec hypertension et une rétinopathie.

Le diabète existe depuis une dizaine d'années et a été traité par l'insuline depuis le début. Les manifestations oculaires sont apparues il y a deux ans, les signes rénaux et l'hypertension il y a un an.

A l'examen, on se trouve en présence d'une jeune femme en bon état général, pesant 61 kg, pâle, ne se plaignant d'aucun symptôme fonctionnel si ce n'est une baisse considérable de l'acuité visuelle. Le coeur est régulier, rapide à 150 par minute et l'électrocardiogramme objective un flutter de type 2/1 qui sera rapidement réduit. La tension artérielle est à 23-13 en dépit du régime sans sel strict. Le fond d'oeil a montré une rétinopathie diabétique.

Du point de vue rénal, la diurèse est d'abondance normale avec une glycosurie modérée et une albuminurie comprise entre 1 et 2 g par 24 heures. La concentration uréique urinaire est basse à 4,5 par litre. L'urée sanguine est à 1,90 g/l à l'entrée dans le service ; la glycémie est élevée 3,20 par litre témoignant du barrage rénal ; le bilan électrolytique montre une acidose en l'absence de corps cétoniques dans le plasma et une hyponatrémie importante. Enfin, il existe une anémie sévère à 1.740.000 globules rouges. Le diagnostic retenu est : diabète sucré avec complications dégénératives graves oculaires et rénales.

En raison de l'existence d'une hypertension importante, on entreprend une cure d'Isméline et la malade en reçoit quotidiennement :

10 mg les 2 premiers jours
15 mg les 2 jours suivants
20 mg les 5ème et 6ème jours
25 mg les 7ème et 8ème jours
30 mg les 9ème et 10ème jours
35 mg les 11ème et 12ème jours
puis une dose dégressive diminuant de 5 mg par jour les 5 derniers jours.

Ce traitement a été parfaitement toléré mais son action sur l'hypertension a été pratiquement nulle. Il n'a été observé qu'une réduction modeste de la tension maximale passant de 23 à 17 en fin de traitement, par contre la minima est restée fixée à 12 ; elle ne s'est abaissée à 9 qu'avec l'adjonction de Népressol à l'Isméline.

Cependant, l'insuffisance rénale a progressé irrémédiablement et quinze jours après l'arrêt de l'Isméline, la malade est décédée dans un tableau d'insuffisance rénale avec acidose et hyperkaliémie.

En résumé, hypertension avec grave insuffisance rénale chez une diabétique ; échec d'une cure d'Isméline à doses modérées. Effet transitoire de l'association Isméline-Népressol.

o

o o

OBSERVATION N° 19

BRO Anna - 62 ans

La malade entre dans le service pour insuffisance rénale et hypertension d'apparition récente.

Cette femme, jusque là bien portante, a présenté 15 jours auparavant une angine aiguë fébrile. 10 à 12 jours plus tard, sont apparus : une albuminurie, une hypertension, une oligurie et une azotémie.

A l'examen, on se trouve devant une malade à l'état alarmant présentant un état de confusion mentale confinant presque au coma vigil.

Le coeur est rapide à 100, la T.A. à 22 1/2 - 12, il existe un léger oedème bilatéral des membres inférieurs et un oedème pulmonaire. L'électrocardiogramme montre un flutter du type 3/1. L'examen du fond d'oeil n'a pu être pratiqué en raison de l'état psychique de la malade. La radio du thorax montre un gros coeur et un oedème pulmonaire.

Du point de vue rénal, il existe une albuminurie à 2,25 g par 24 heures, le sédiment urinaire montre un débit d'hématies minute à 177 600, la diurèse est inférieure à 1000 ml/24 heures, l'azotémie est à 1,45 g pour mille, le bilan électrolytique sanguin révèle une acidose modérée à 16 mEq par litre et une hypernatrémie considérable à 161 mEq par litre.

Le diagnostic retenu est celui de glomérulo-néphrite aigüe chez un sujet âgé. Une ponction biopsie de rein permettant un examen histologique vient confirmer ce diagnostic.

Le pronostic immédiat apparait dominé par l'hypertension et ses complications : oedème cérébral et défaillance cardiaque.

Après quatre jours de régime sans sel strict cependant que la diurèse atteint 900 ml par 24 heures et que l'azotémie s'est abaissée à 0,75 g/1000, la T.A. subit une poussée à 24-11. C'est alors qu'on commence le traitement par l'Isméline et la malade reçoit : 10 mg le 1er jour, 15 mg le 2ème jour, 20 mg le 3ème jour, 25 mg le 4ème jour, 30 mg le 5ème jour, 35 mg le 6ème jour, 40 mg le 7ème jour, 45 mg le 8ème jour, et 50 mg le 9ème jour.

Sous l'influence de ce traitement, dès le 2ème jour, le T.A. est tombée à 16-9, les jours suivants les chiffres tensionnels oscillent entre 15-8 et 19-9. En même temps, une amélioration très nette de l'état clinique se manifeste. Les signes d'insuffisance cardiaque rétrocèdent, les troubles de la conscience s'amendent et la malade peut quitter le service après 16 jours d'hospitalisation avec une T.A. à 15-9, une urée à 0,50 g et un bilan électrolytique redevenu normal.

En résumé, glomérulo-néphrite aiguë du sujet âgé avec manifestations cardio-vasculaires prédominantes liées vraisemblablement au trouble du métabolisme sodé. L'Isméline a permis de passer le cap critique de la phase hypertensive sévère de la maladie. La tolérance du médicament a été excellente.

o

o o

OBSERVATION N° 20

CHA Paul - 47 ans

Le malade entre dans le service pour hypertension artérielle sévère.

Chez ce malade suivi médicalement de façon régulière, la T.A. a été trouvée élevée pour la première fois en 1954 (15-9). Progressivement, cette tension artérielle s'est élevée pour atteindre en 1960 des chiffres considérables entre 22-15 et 27-17. Jusqu'en 1960, il n'avait pas été noté de signes d'atteinte rénale.

A l'examen, on est en présence d'un sujet amaigri, pesant 45,5 Kg, asthénique, se plaignant de céphalées pénibles et de troubles visuels discrets à type de scotome scintillant.

Le coeur est régulier, les bruits sont normaux, les artères périphériques bien perçues, la T.A. est à 23-13, il n'existe pas de signes d'insuffisance cardiaque. L'électrocardiogramme montre une surcharge systolique du ventricule gauche ; en radioscopie le coeur apparait légérement augmenté de volume. Le fond d'oeil révèle une rétinopathie hypertensive au stade III ; il n'y a pas d'oedème papillaire.

Du point de vue rénal, la diurèse est abondante (1500 ml par 24 heures en moyenne), il existe une albuminurie à 1,85 g par 24 heures et une concentration uréique urinaire à 11 g pour mille. L'urée sanguine est à 0,65 g par litre. La clearance de l'urée est abaissée à 24 ml/minute. Le bilan électrolytique est normal. Le test à la Régitine est négatif, les catécholamines sont normales et l'urographie intra-veineuse ne montre pas d'anomalies en dehors d'un léger retard de secrétion des 2 côtés.

Le diagnostic retenu est donc néphro-angiosclérose secondaire à une hypertension artérielle essentielle affectant une évolution sévère.

Une cure d'Isméline est entreprise après une période d'observation de huit jours où, sous l'influence du repos et du régime sans sel, la T.A. reste fixée à 22-12.

Le malade en reçoit quotidiennement :

10 mg les 2 premiers jours
15 mg le 3ème jour
20 mg les 4ème et 5ème jours
30 mg du 6ème au 10ème jour
20 mg du 10ème au 40ème jour

Sous l'influence de ce traitement, à partir du moment où la posologie a atteint 30 mg par jour, la tension artérielle a diminué nettement, tombant à 14-10, les céphalées ont disparu. Par la suite, on a noté des oscillations assez importantes au cours de la journée, la tension variant entre 20-12 et 11-9. Ces variations chez ce malade autorisé à circuler apparaissent nettement en rapport avec la position, le passage de la position couchée à la position debout entrainant une chute brusque de tension. Cette hypotension orthostatique n'est pas toujours bien tolérée, le malade éprouvant fréquemment des malaises avec vertiges au lever. Pour cette raison, la dose d'Isméline a été réduite à 20 mg par jour. Le malade a quitté le service avec cette dose qu'il a bien tolérée et, pendant le mois où il observe le traitement à son domicile, la T.A. en orthostatisme est restée à des taux favorables autour de 14-9, par contre en décubitus la T.A. remontait à 20-12, les fonctions rénales n'ont subi aucune aggravation.

En résumé, hypertension grave avec légère insuffisance rénale par néphro-angiosclérose améliorée sur le plan des chiffres tensionnels par une cure d'Isméline qui a permis le maintien pendant les périodes d'orthostatisme d'une T.A. satisfaisante sans effets secondaires marqués.

o

o o

COMMENTAIRES DE CES VINGT OBSERVATIONS

D'une façon globale, on peut compter sur les 20 cas traités :

- 6 résultats excellents (TRU, BAR, KLU, GEL, LEB, GUA)
- 7 bons résultats (FAL, CHA, THO, SEG, MAR, BRO, CHA)
- 2 résultats assez bons (BOU, CUI)
- 1 résultat insuffisant (VIR)
- 3 échecs (VOU, BES, JOU)
- 1 résultat d'interprétation délicate (FOU)

Les 6 résultats excellents peuvent être qualifiés pour quatre d'entre eux d'inespérés étant donné l'état dramatique des malades au début du traitement (TRU, BAR, KLU, GEL). Ces quatre malades présentaient en effet une hypertension des plus graves avec un important retentissement général et des signes encéphaliques d'oedème cérébro-méningé. Sous l'influence de l'Isméline, à l'exclusion d'autres médications hypotensives, on a assisté à une baisse significative de la T.A., à une importante amélioration du fond d'oeil, à une transformation de l'état général avec disparition des céphalées, de l'obnubilation et des troubles digestifs. Pour les deux autres résultats qualifiés d'excellents, il est possible qu'un facteur adjuvant soit intervenu à côté du médicament hypotenseur pour rendre compte de la transformation de l'état clinique accompagnant la baisse de la T.A. Ce facteur a été dans l'observation LEB une séance d'hémodialyse par rein artificiel et dans l'observation GUA. l'évolution régressive de cette insuffisance rénale aigüe anurique aidée par les méthodes thérapeutiques usuelles.

Les 7 bons résultats comportent une baisse significative des chiffres tensionnels, portant à la fois sur la maxima et la minima, qui furent ramenées à des valeurs normales ou seulement légérement supérieures à la normale. En même temps, les signes fonctionnels (céphalées) ont disparu, l'état oculaire s'est amélioré, l'oedème rétinien ou papillaire a disparu laissant persister toutefois, pendant la période où ces malades ont été tenus en observation, les hémorragies, les exsudats et les signes de sclérose vasculaire.

Les deux résultats qualifiés d'assez bons concernent des malades dont l'hypertension a été partiellement corrigée ; la réduction obtenue étant suffisante pour les mettre à l'abri des accidents évolutifs de l'hypertension (accidents vasculaires cérébraux par oedème ou hémorragie, insuffisance cardiaque, accidents oculaires). Chez une de ces malades (CUI), c'est volontairement que la posologie du médicament a été limitée de façon à éviter des à coups d'hypotension préjudiciable à son état vasculaire fragile.

Le résultat insuffisant et les trois échecs s'appliquent à des malades dont la T.A. n'a pas été abaissée par le traitement ou seulement de façon épisodique et irrégulière, ou encore de façon non significative. Ces mêmes malades n'ont pas présenté d'amélioration de leurs signes fonctionnels et de leur état oculaire, et l'on peut dire que le cours de leur maladie n'a pas été modifiée par la cure d'Isméline.

Le résultat d'interprétation délicate concerne un malade de 57 ans présentant une athéro-sclérose artérielle généralisée. L'Isméline fit baisser sa tension ce qui est à mettre à l'actif du médicament, mais le malade mourut, alors que le traitement se poursuivait, de ramollissement cérébral. Il se peut qu'il s'agisse d'un accident sans rapport avec le traitement ; on peut admettre également que la baisse tensionnelle obtenue a favorisé chez cet athéromateux la thrombose artérielle cérébrale.

Dans les cas où elle a été obtenue, la baisse tensionnelle ne s'est manifestée qu'après un certain délai de 48 heures en moyenne suivant l'administration de la posologie efficace. Cette posologie efficace

est très variable suivant les malades allant de 10 à 60 mg. A l'arrêt du traitement, la T.A. ne remonte pas immédiatement à ses taux antérieurs, l'effet hypotenseur semble persister plusieurs jours.

Pendant la durée des traitements, les tensions artérielles ont été dans l'ensemble assez stables ne subissant pour la plupart que des variations modérées de quelques centimètres de mercure. Dans quelques cas, il est apparu que la baisse tensionnelle était surtout marquée le matin, la T.A. tendant à remonter en fin de soirée.

Ce qui nous a paru particulièrement remarquable avec l'Isméline est le soulagement fonctionnel avec disparition des symptômes subjectifs (céphalées, vertiges, bourdonnements d'oreille, troubles de la vue), et l'amélioration rapide des signes oculaires objectifs caractérisés par la disparition de l'oedème papillaire ou rétinien.

EFFETS SECONDAIRES

La tolérance digestive du médicament a toujours été excellente. Il n'a pas été observé, aux doses utilisées, de diarrhée.

Une hypotension orthostatique nette a été mise en évidence chez deux de nos malades (MAR, CHA), le passage à la position debout entrainant une sensation de malaise avec vertiges ; la réduction de la posologie a permis de parer à cet inconvénient chez l'un des malades. L'autre a dû interrompre le traitement à l'occasion de sa sortie de l'hôpital, la tolérance ne paraissant pas suffisante pour un traitement ambulatoire.

Dans un cas, on a noté sous traitement l'apparition de troubles psychiques avec état dépressif, régressif à l'arrêt du traitement et qui ont été mis sur le compte d'une réduction du flux sanguin cérébral.

Les modifications de la fonction rénale sous l'influence du médicament ont retenu tout spécialement notre attention. Chez les malades

qui présentaient une insuffisance rénale nette on a observé sous traitement une petite élévation de l'azotémie de 0,25 par litre en moyenne. Le volume de la diurèse des 24 heures par contre n'a jamais été diminué. Cette élévation de l'azotémie qu'il est habituel d'observer au cours de tout traitement hypotenseur chez un insuffisant rénal grave et qui correspond sans doute à une réduction du flux sanguin rénal se stabilise vite et n'a jamais été un obstacle à la poursuite du traitement par l'Isméline.

o

o o

C O N C L U S I O N S

Au terme de cette étude sur le SU. 58.64, il est possible de dégager un certain nombre de données.

1 - Pour les auteurs étrangers cités précédemment, le SU.58.64 est un hypotenseur actif, d'un intérêt certain quelle que soit l'étiologie de la maladie. Les incidents secondaires sont minimes et la GUANETHIDINE a été employée à la fois en milieu hospitalier et en traitement ambulatoire. Cette dernière éventualité leur semble très praticable, à condition de rechercher très progressivement la dose adéquate, variable selon l'individu.

Nous n'avons pas l'expérience du traitement ambulatoire et ce n'est qu'à seule fin d'être complet, que nous citons ces résultats favorables.

2 - Pour nos vingt observations, nous nous sommes efforcés de dégager clairement les critères d'activité du médicament. Il faut rappeler quelques points importants :

Tous nos patients furent hospitalisés ; ils étaient porteurs d'une hypertension artérielle sévère et atteints dans 18 cas sur 20 d'insuffisance rénale. Les résultats obtenus ont été favorables puisque nous avons observé chez 15 de nos malades, une baisse significative de la tension, ramenée à des taux normaux ou très acceptables. En même temps, survint une amélioration des signes encéphalitiques et oculaires qui, dans 6 cas, fut véritablement spectaculaire.

Ceci nous semble d'autant plus remarquable que, pour 13 de ces malades, l'insuffisance rénale était sévère et que l'on sait le caractère réfractaire de ces hypertensions aux médicaments hypotenseurs habituels.

La posologie journalière a été de 10 à 60 mg ; les critères d'efficacité, outre les modifications tensionnelles, furent :

- d'une part, les manifestations encéphalitiques subjectives (céphalée, vertiges, troubles de la vue et bourdonnements d'oreilles)

- d'autre part, les manifestations objectives que constituaient les altérations oculaires.

La tolérance aux doses utilisées a été bonne. Parmi les effets secondaires, citons deux cas d'hypotension orthostatique nette (l'un de nos malades a dû interrompre son traitement à la sortie de l'hôpital car la tolérance neparaissait pas suffisante pour un traitement ambulatoire). Par contre, la diarrhée, si fréquemment rapportée dans les autres publications, n'a jamais été constatée chez nos malades.

Les modifications de la fonction rénale ont retenu tout particulièrement notre attention. Il futnoté une petite élévation de l'azotémie, sans modification du volume de la diurèse. Cette élévation de l'azotémie (en moyenne de 0,25 g/l) qu'il est habituel de constater au cours de tout traitement hypotenseur chez un insuffisant rénal grave, correspond sans doute à une réduction du flux sanguin rénal. Elle se stabilise vite et n'a jamais été un obstacle à la poursuite du traitement par le SU.58.64 Cette élévation de l'urée doit être surveillée attentivement, car sa persistance et surtout son augmentation progressive implique l'arrêt du traitement.

Dans nos vingt observations, nous avons donc eu 15 cas favorables, 3 échecs, 1 résultat insuffisant et un autre d'interprétation délicate.

La GUANETHIDINE (SU.58.64 ou Isméline Ciba), médicament sympathoplégique, mérite donc de retenir l'attention dans le traitement de l'hypertension. Notre expérience porte sur des hypertendus, insuffisants rénaux pour la plupart, qui tous furent hospitalisés. De ce fait, il nous est difficile de porter un jugement sur l'intérêt de ce médicament dans tous les autres types d'hypertensions et sur les possibilités pratiques du traitement ambulatoire.

Les références étrangères que nous signalons sont pour la plupart favorables, mais nous pensons toutefois, que ce médicament est d'un maniement suffisamment délicat pour que sa pleine efficacité s'exerce au mieux, en milieu strictement hospitalier.

Vu, le Président de Thèse,

Professeur M. DEROT

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur L. BINET

Vu et permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

ABBOUD F.M., ECKSTEIN J.W. et PEREDA S.A. - Early potentiation of vascular responses to norepinephrine by intravenous guanethidine.
Fed. Proc., 20, 1, 317, mars 1961

ARNOLD O.H. et KAISER K. - Guanethidine in the treatment of severe arterial hypertension.
Germ. Med. Month., 5, 11, 371-379, nov. 1960

BARAC G. - Guanethidine, réserpine et oligurie aiguë de la brulure chez le chien.
J. Physiol., 53, 2, 260, mars-avril 1961

BARNETT A.J., KINCAID-SMITH P., LUMB F.H. et LYALL I.G. Treatment of severe hypertension with guanethidine.
Med. J. Australia, 48, I , 19, 681-686, 1961.

BARNETT A.J., KINCAID-SMITH P. et SIMPSON F.O. - Observations on a new hypotensive drug : guanethidine ("Ismelin").
Med. J. Australia, 47, II, 16, 617-621, 1960

BALSEMAO PIRES E. - Nova droga anti-hipertensiva : Ismelina (5864 SU)
Coimbra med. 4, 1960

de la BARREDA P., ORTEGA R. et RAPADO A. - Estudio experimental y clinico sobre un nuevo hipotensor : Ismelin.
Rev. clin. espan., 78, 5, 254-257, 15 sept. 1960

BARTORELLI C., GARGANO N., REGOLI D. et ZANCHETTI A. - L'hypertension artérielle. Efficacité et limites du traitement par la guanéthidine.
Presse méd., 68, 49, 1827-1829, 5 nov. 1960

BAUER G.E., CROLI F.J.T., GOLDRICK R.B., JEREMY D., RAFTOS J., WHYTE H.M. et YOUNG A.A. - Guanethidine in treatment of hypertension.
Brit. med. J. 5249, 410-415, 12 aout 1961

BLANSHARD G. et ESSIGMAN W. - Guanethidine and hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension
Lancet, 7198, 334-336, 12 aout 1961

BREST A.N. et MOYER J.H. - Guanethidine in the treatment of diastolic hypertension.
Fed. Proc., 19, 1, 89 (17), mars 1960

BUCHER H.W. - Neuere Erfahrungen über die Langzeitbehandlung mit guanethidin und dessen Kombination mit Cyclopenthiazid.
J. suisse Méd., 91, 31, 914-918, 5 aout 1961

BURN J.H. - A new view of adrenergic nerve fibres, explaining the action of reserpine, bretylium and guanethidine.
Brit. med. J. 5240, 1623-1627, 10 juin 1961

CARLIER J., HUMBLER L. et MAUHIN J. - La guanethidine (Ciba SU 5864) Hypotenseur nouveau à action sympathoplégique
Rev. méd. Liège, 16, 20, 569-576, 15 oct. 1961

COELHO E., MALTEZ J. et SILVA C. - Les résultats du traitement de l'hypertension artérielle primaire au moyen des nouvelles drogues: le tosylate de brétylium et la guanéthidine.
Méd. Hyg., 19, 494, 212-213; mars 1961

COTTIER P., REUBI F. et DUPASQUIER E. - Die Wirkung von Guanethidin auf den Hochdruck und die Nierenfunktion bei klinischer und ambulanter Behanglung -Dtsch. med. Wschr., 85, 28a, 1263-1271, 1960

CUMMING G.R. et SWAIN B. - Guanethidine as the sole agent in the treatment of hypertension.
Canad. M.A.J., 84, 4, 187-190, janv. 1961

DANIEL A.I. et MAXWELL R.A. - Effects of guanethidine, SU-4029, reserpine, cocaîne, methyl-phenidate and tripelennamine on contractions of rabbit aortic strips produced by certain amines
Fed. Proc., 20, 1, 315, mars 1961

DALMAU-CIRIA M. - Un nuevo hipotensor, especificamente simpaticolitico : la guanatidina
Med.clin., 36, 2, 133-136, fev. 1961

DOLLERY C.T., EMSLIE-SMITH D. et MILNE M.D. - Clinical and pharmacological studies with guanethidine in the treatment of hypertension
Lancet, 7147, 381-387, 20 aout 1960

DOLLERY C.T., EMSLIE-SMITH D. et SHILLINGFORD J.P. - Haemodynamic effects of guanethidine
Lancet, 7198, 331-334, 12 aout 1961

DRESSE A. - Sur le mécanisme d'action de la guanethidine, nouvel agent antihypertenseur. Comparaison des effets de la guanéthidine et de la réserpine
Rev. frse Et. clin. biol., 6, 1, 66-68, janv. 1961

DRESSE A. et SODOYEZ J.C. - Action de la guanéthidine sur la pression artérielle et sur l'utérus du rat.
C.R. Soc.Biol., 154, 12, 2399-2401, 1960

EAGAN J.T. et ORGAIN E.S. - A study of 38 patients and their responses to guanethidine.
J.A.M.A., 175, 7, 550-553, fév. 1961

EVANSON J.M. et SEARS H.T.N. - Comparison of bretylium tosylate with guanethidine in the treatment of severe hypertension.
Lancet, 7147, 387-389, 20 aout 1960

ESCH I. et SAIKO G. - Zur Wirkung von Guanethidin auf den Blutdruck und die Diurese
Wien. klin. Wschr., 72, 44, 802-805, 1960

FAERCHTEIN I. - Primeiros resultados com o uso da guanetidina no tratamento da hipertensao arterial grave.
Med. cir. farmacia, 291, 1-6, 1961

FERNANDES O.M. - Ensaios em hipertensos idosos com uma nova substancia antihipertensiva
Fol. med., 41, 13, 99-100, 1960

FINOCCHIARO S., MARGAGLIO G., DEL FABRO E. et COSENTINO G. - L'impiago della guanetidina nel trattamento della ipertensione arteriosa essenziale.
Giorn. clin. med., 42, 2, 1961

FRISTEDT B. et PHILIPSON J. - Some clinical experiences with guanethidine, a new hypotensive agent.
Acta med. scand., 169, 2, 155-167, 1961

FROLICH E.D. et FREIS E.D. - Clinical trial of guanethidine, a new type of antihypertensive agent.
Med. Ann. Dist. Columbia, 28, 8, 419-422, aout 1959

GAFFNEY E. - Effect of guanethidine and bretylium on the dog heart-lung preparation.
Circul. Res. 9, 1, 83-88, janv. 1961

GAFFNEY T.E., COOPER T. et BRAUNWALD E. - Observations on the mechanisms of the positive inotropic and chronotropic effects of guanethidine and bretylium.
Fed. Proc., 20, 1, 313, mars 1961.

GALSKOV A., CLAUSEN E., HILDEN T. et KROGSGAARD A.R. - Guanethidine in the ambulatory treatment of arterial hypertension
Acta med. scand., 170, 1, 31-42, 1961

GALSKOV A. , HILDEN T. et KROGSGAARD A.R. - Guanethidin et nyt blodtrytsaenkende middel.
Uskr. Laeger, 122, 40, 1397-1402, 1960

GERTNER S.B. et ROMANO A. - Action of guanethidine and bretylium on ganglionic transmission.
Fed. Proc., 20, 1, 319, mars 1961

GROSS W. - Klinische Untersuchungen mit guanethidin bei hypertoniken.
Med. Welt., 24, 1318-1320, 11 juin 1960

HARRIS P., BISHOP J.M. et SEGEL N. - The influence of guanethidine on hypoxic pulmonary hypertension in normal man.
Clin. Sc., 21, 3, 295-300, déc. 1961

HEGE H. - Klinische Erfahrungen mit einer neuartigen blutdrucksenkenden Substanz. Med. Klin., 55, 18, 793-799, 29 avr. 1960

HERBEUVAL R., CUNY G., DUHEILLE J. et HERZOG B. - Le traitement de l'hypertension artérielle grave par la guanéthidine (SU 5864). Premiers résultats. Rev. Med. Nancy, 86, 5, 502-510, mai 1961

HEYMER A., NIESEL P. et OBERHOFFER G. - Zur hypertoniebehandlung mit bretylium (darenthin, bretylin) und guanethidin (Ismelin)
Med. Welt., 32, 1611-1621, 6 aout 1960

HILDEN T. - Bretylium and guanethidine
Essential hypertension, 1 vol. 1960, 261-269

HOHNLOSER E. - Klinische und kreislaufanalytische Untersuchungen über eine neue blutdrucksenkende Substanz (CIBA Su 5864)
Munch.med.Wschr., 102, 35, 1621-1626, 26 aout 1960

JAQUEROD R. et SPÜHLER O. - Zur Behandlung schwerer Hypertonien mit guanethidin - J. suisse Méd., 90, 5, 113-118, 30 janv. 1960

JAQUES R. et MEIER R. - Uber eine Strahlenschutzwirkung von apresolin und C. 5864-Su (2-octahydro-1-azocynyl-athyl-guanidin)
Experientia, 16, 2, 75-76, 15 fev. 1960

KELLY J.J., HOUSEL E.L. et DALY J.W. - Clinical experience with guanethidine in the treatment of hypertension.
J.A.M.A., 176, 7, 577-580, 20 mai 1961

LAUWERS P.L., CONWAY J. et HOOBLER S.W. - La guanéthidine dans le traitement de l'hypertension artérielle.
Acta cardiol., 16, 2, 221-234, 1961

LEISHMAN W.D. - Hypertension treated by guanethidine.
Germ. med. Mont., 5, 11, 361-366, nov. 1960

LEISHMAN W.D. - Guanéthidine et hypertension
Med. Hyg., 494, 206-207, mars 1961

LEISHMAN A.W.D., MATTHEWS H.L. et SMITH A.J. - Guanethidine, hypotensive drug with prolonged action.
Lancet, 7111, 1044-1048, 12 Dec. 1959

LEISHMAN A.W.D., MATTHEWS H.L. et SMITH A.J. - Further experience with guanethidine
Lancet, 7192, 4-7, 1er juillet 1961

LEWIS J.A. - Guanethidine report of a clinical trial.
Canad. M.A.J., 84, 4, 183-187, janv. 1961

LICHTEN P. et SCHAUB F. - Zur langfristigen therapie und prognose der malignen hypertonie.
J. suisse Méd., 90, 15, 405-413, 1960

LICHTLEN P., SCHAUB F. et BUHLMANN A. - Clinical and experimental studies on the anti-hypertensive effect of guanethidine.
Germ. med. Mont., 5, 11, 378-379, nov. 1960

LUCCHELLI P. - Considerazioni sulla terapia della malattia ipertensiva con guanetidina, con particolare riguardo al trattamento ambulatoriale.
Minerva med., 51, 98, 4200-4206, 1960

MARONDE R.F., BARDOUR B., HAYWOOD L.J. et DENNEY J. - Clinical evaluation of guanethidine in hypertension.
Ann. N.Y. Ac. Sc., 88, 4, 990-1002, 11 oct. 1960

MATHISEN H.S. - Treatment of hypertension
T. Norske Laegeforen, sept. 1960

MAXWELL R.A., PLUMMER A.J., SCHNEIDER F., POVALSKI H. et DANIEL A.I.
Pharmacology of (2-(octahydro-1-azocinyl)-ethyl) guanidine sulfate (Su-5864)
Pharmacologist, 1, 68 E, 1959

MAXWELL R.A., PLUMMER A.J., SCHNEIDER F., POVALSKI H. et DANIEL A.I.
Pharmakologie von Guanethidin, einer blutdrucksenken wirkenden Substanz mit spezifischer peripherer Sympathicushemmung
J. Suisse Méd., 90, 5, 109-113, 30 janvier 1960

MEESMANN W. - Klinische Erfahrungen bei der Behandlung der arteriellen Hypertonie mit Guanethidin
Dtsch. med. Wschr., 85, 28a, 1243-1248, 1960

MERTZ P. - The acute and chronic effect of guanethidine on renal haemodynamics, water and electrolyte metabolism in healthy subjects
Germ.med. Mont., 5, 11, 383-385, nov. 1960

PAGE I.H. et DUSTAN H.P. - A new potent antihypertensive drug. Preliminary study of (2-(octahydro-1-azocinyl)-éthyl)-guanidine sulfate (guanethidine)
J.A.M.A., 170, 11, 1265-1273, 11 juil. 1959

PAGE H. et DUSTAN P. - Current status of bretylium and guanethidine as antihypertensive drugs.
Circulation, 22, 2 , 181-183, aout 1960

PAGE I.H., HURLEY R.E. et DUSTAN H.P. - The prolonged treatment of hypertension with guanethidine
J.A.M.A., 175, 7, 543-549, fév. 1961

PIGEON G., DAVIGNON J., BIRON P., TRUDEL J., DUFAULT C. et GENEST J.
Guanethidine administration in 28 hypertensive patients.
Canad. M.A.J., 83, 13, 690-695, sept. 1960

PLUMMER A.J. - Pharmacology of new hypotensive drugs.
Essential hypertension, 1 vol. 1960, 240-260

POMERANTZ H.Z., BARSKEY S., BALLON J., NEIMAN G. et LAPIN A.W.
Evaluation of guanethidine in the comprehensive treatment of hypertension. A study of 25 casas.
Canad. M.A.J., 85, 4, 191-194, 22 juil. 1961

REICHERTZ P. et HUNDT H.J. - Zur kombinierten Behandlung des Hochdrucks mit Guanethidin.
Med. Klin., 56, 9, 348-352, 3 mars 1961

RENDINA G.M. - Primi risultati sul trattamento dell'ipertensione gestosica mediante guanetidina.
Gazz. internaz. med., 65, 21, 2831-2837, 1960

REUSE J.J. et BERGMANN F. - Propriétés pharmacodynamiques de la guanéthidine. C.R. Soc. Biol., 154, 7, 1536-1539, 1960

RICHARDSON D.W. et STEPHENSON M.P. - Uber die Wirkung von Guanethidin auf den Blutdruck, das Herzeitvolumen und die Nierenfunktion.
Dtsch. med. Wschr., 85, 28a, 1258-1263, 1960

RICHARDSON D.W. et WYSO E.M. - Effective reduction in blood pressure without ganglionic blockade.
Virginia med. Mont., 86, 377-381, aout 1959

RICHARDSON D.W. et WYSO E.M. - Human pharmacology of guanethidine.
Ann. N.Y. Ac.Sc., 88, 4, 944, 955, 11 oct. 1960

RICHARDSON D.W., WYSO E.M. et MAGEE J.H. - Traitement de l'hypertension par la guanethidine.
Méd. Hyg., 19, 494, 207-208, mars 1961

RICHARDSON D.W., WYSO E.M., MAGEE J.H. et CAVELL G.C. - Clinical and hemodynamic effects of a new antihypertensive drug.
Corculation, 20, 4, 756, oct. 1959

ROWE G.C., AFONSO S., CHELIUS C.J., GURTNER H.P., LOPEZ et CRUMPTON C.W.
The systemic and coronary hemodynamic effects of guanethidine.
Am. Heart J., 62, 4, 542-548, oct. 1961

ROY H.K. - Preliminary experiences with two new antihypertensives : guanethidine and bretylium tosylate.
Ind. Heart J., 13, 2, 153-157, avr. 1961

ROY S.B., MATHUR V.S. et BHATIA M.L. - Circulatory effects of guanethidine in hypertensive heart failure.
Brit.med.J., 5263, 1315-1317, 18 nov. 1961

SCALFI L., JACONO A., GUERRIERI R. et d'ANGELO V. - La terapia dell' ipertensione arteriosa con guanetidina.
Minerva med., 51, 98, 4166-4174, 1960

SCALFI L., JACONO A. et LA FIANZA F. - Osservazioni preliminari sul trattamento della ipertensione arteriosa con un nuovo farmaco derivato dalla guanidina.
Riforma med., 74, 5, 120-123, 1960

SCHAFFENBURG C.A. - Guanethidine in the treatment of hypertension.
Canad. M.A.J., 83, 18, 963, 29 oct. 1960

SHEPPARD H. et ZIMMERMANN J. - Effect of guanethidine (Su-5864) on tissue catecholamines.
Pharmacologist, 1, 69 E, 1959

STORM MATHISEN H. - Hypertensjonsbehandling. Kliniske forsk med guanethidin og kvikkslvfrie diuretica.
Tskr. Norske Laegeforg., 80, 17, 789-793, 1960

STURZENEGGER E., SIEGENTHALER W. et LUTHY E. - Der Einfluss von Guanethidin auf den Blutdruck des Normotonikers unter körperlicher Belastung.
Dtsch. med. Wschr., 85, 28a, 1275-1277, 1960

TAYLOR S.H. et DONALD K.W. - The circulatory effects of bretylium tosylate and guanethidine.
Lancet, 11, 7147, 389-394, 20 aout 1960

VELLES AGUIRRE L.I., BALPARDA H., AZAR D., VOZZI C.D. et GUTIERREZ MARQUEZ
Accion hipotensora de la guanetidina.
Dia med., 33, 30, 700-702, 1961

VERCILLO L. et GIRALDI A. - Influenza sull'emodinamica renale di un nuovo ipotensivo : il (2-(octaidro-1-azocinil)-etil)-guanidina sulfato o guanetidina. Minerva med., 51, 98, 4190-4193, 1960

ZIEGLER C.H. et LOVETTE J.B. - Operative complications after therapy with réserpine and reserpine compounds.
J.A.M.A., 176, 11, 916-919, 17 juin 1961

A new antihypertensive drug guanethidin.
Canad. M.A.J., 82, 24, 1238-1239, 11 juin 1960

La guanéthidine, préparation hypotensive d'action prolongée.
Méd. Hyg., 455, 106, 20 fév. 1960.

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-90